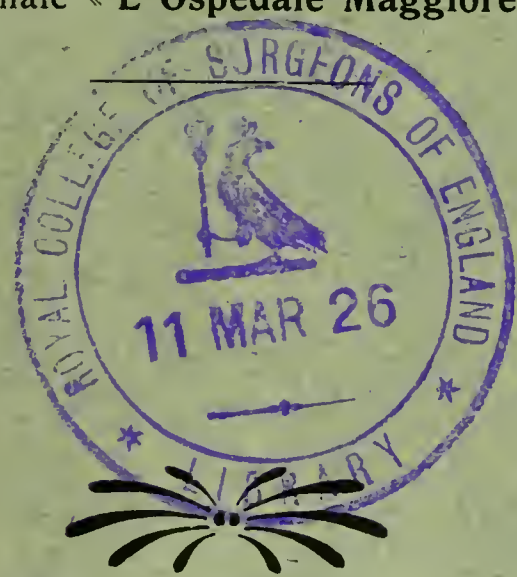
CORRADO DA FANO

Anatomia patologica della paralisi progressiva

(Rivista critica)

Estratto dal Giornale « **L'Ospedale Maggiore** », Anno 1910



MILANO
STABILIMENTO TIP. DITTA F. FOSSATI
1910

CORRADO DA FANO

Anatomia patologica della paralisi progressiva

(Rivista critica)

Estratto dal Giornale « **L'Ospedale Maggiore** », Anno 1910

MILANO
STABILIMENTO TIP. DITTA F. FOSSATI
1910

11 MAR 26
LIBRARY

Anatomia patologica della paralisi progressiva

(*Rivista critica*).

I. I reperti delle autopsie.

I lavori sull'argomento antecedenti al 1904 sono stati riassunti ed esaminati, in forma critica, nel primo bellissimo volume degli Histol. u. histopath. Arbeiten über die Grosshirnrinde, il quale comprende due sole memorie, la prima dell'Alzeimer, la seconda del Nissl, le quali a vicenda s'integrano in guisa, che non si può riferire dell'una senza tener parola dell'altra. Le ricerche dell'Alzheimer (9), eminentemente dirette alla diagnosi differenziale istopatologica della P. pr. da altre malattie mentali, vennero condotte su 320 casi, 170 dei quali di P. pr. di diagnosi clinica indubbia; gli altri pure di paralisi ma con decorso clinico più o meno atipico e di altre psicosi (demenza senile, demenza arteriosclerotica, alcoolismo, demenza precoce, etc.). Dato il numero dei casi studiati, l'ampiezza di trattazione e l'importanza veramente straordinaria del lavoro dell'Alzheimer, mi è parso opportuno, nella redazione della presente rivista, il seguire l'ordine di esposizione da lui adottato, prendendo in esame poi, via via, nei singoli capitoli, quanto in questi ultimi anni si è pubblicato sull'anatomia patologica della forma in questione.

In un primo paragrafo l'Alzheimer si occupa del reperto delle autopsie: su 170 casi di P. pr. indubbia, in 13 non venne riscontrato l'ispessimento della teca ossea e la diploe si era conservata normale; al contrario l'ispessimento della teca e la scomparsa della diploe furono dall'A. osservati in 18 su 31 casi di demenza senile, in 5 su 7 di alcoolismo, in 4 su 5 di demenza precoce, in 2 su 5 di epilessia, in 5 su 16 di arteriosclerosi cerebrale.

Grandi membrane pachimeningitiche si presentarono nella P. pr. assai di di rado, spesso invece ispessimenti della dura con aderenze alla teca ed intorbidamenti lattiginosi della superficie interna. L'idrocefalo interno mancò in 17 su 170 casi; alterazioni macroscopiche delle membrane molli in 23; l'intorbidamento della Pia si presentò di solito più intenso sulle circonvoluzioni frontali, mentre sulle circonvoluzioni occipitali ordinariamente mancava; però venne osservato 5 volte in corrispondenza delle circonvoluzioni temporali, 7 volte sul cervelletto, 9 volte sulla base tra chiasma e margine anteriore del ponte.

Aderenze tra pia meninge e corteccia cerebrale vennero dall'A. riscontrate tanto più raramente, quanto più presto fu praticata l'autopsia (nel maggior numero dei casi entro 6, sempre non più tardi di 12 ore dopo la morte). Anche per le decorticazioni, alle quali Duprè (51) vorrebbe dare un significato notevole nel reperto macroscopico della paralisi, potè essere messo in evidenza lo stesso rapporto; d'altra parte decortazioni furono trovate, astrazion fatta da focolai di rammollimento e da tumori, nella meningite sifilitica e tubercolare, nell'encefalite, in un caso d'idiozia.

Le granulazioni ependimali mancarono in 27 dei 170 casi; si riscontrarono invece 3 volte nell'alcoolismo, 2 nella demenza senile, 1 nell'arteriosclerosi cerebrale, 1 in un caso di tumor cerebrale ed 1 in un caso di sifilide cerebrale. Una diminuzione in peso del cervello venne riscontrata in 152 su 170 casi; in 140 l'atrofia aveva colpito maggiormente le circonvoluzioni frontali; in un certo numero di casi, però molto limitato, l'atrofia era più evidente in altre regioni (circonvoluzioni centrali, temporali, occipitali): un particolare rimpicciolimento del cervelletto si presentò 3 volte: una notevole atrofia del talamo ottico, 64 volte.

Il midollo spinale si presentò assottigliato assai spesso anche senza degenerazione dei cordoni; un ispessimento della pia con aderenze alla dura potè essere osservato in corrispondenza dei cordoni posteriori in tutti i casi complicati a Tabe e assai di sovente in quelli con alterazioni dei cordoni posteriori e laterali.

Alzheimer ha tenuto anche conto delle alterazioni degli altri organi; così egli ha osservato l'arteriosclerosi dell'aorta e dei grossi vasi della base del cervello in 136 su 170 casi, nonchè, fatto notevole, in 2 su 3 casi di P. pr. giovanile, in individui morti in età al disotto dei 20 anni. La degenerazione grassa del miocardio venne rilevata 71 volte, del fegato 115; in 34 casi esisteva un grado più o meno notevole di cirrosi epatica, anche in soggetti nella storia clinica dei quali non figurava l'abuso dell'alcool; 52 volte si riscontrarono alterazioni dei reni (rene atrofico raggrinzato, degenerazione grassa) indipendentemente da quelle provocate da eventuale, complicante Pielonefrite; 6 volte fu osservato un tumore acuto di milza in soggetti morti in istato di male, ma nei quali non si era svolto alcun processo infettivo intercorrente.

Dalle cifre ricordate l'Alzheimer deduce, che nessuna delle alterazioni macroscopiche rilevabili al tavolo anatomico, può valere come segno patognomonico della P. pr. e che assai spesso l'autopsia non dà alcun risultato decisivo; egli stesso crede tuttavia di fare osservare, che, fra tutti i casi presi in esame, in 2 soli il reperto anatomo-patologico parve, lì per lì, infirmare la diagnosi clinica, risultata poi esatta in seguito ad ulteriore esame microscopico. Questa grande riserva dell'Alzheimer circa il valore diagnostico del reperto macroscopico, volta, come dice il Cerletti (35), « a dare maggior risalto alla necessità dell'esame istopatologico », è un poco mitigata dal Nissl (127), il quale, pur ammettendo con la maggioranza degli autori e concedendo all'Alzheimer, che i dati dell'autopsia anche in casi clinicamente sicuri, non sono sempre tali da fare evitare uno scambio con altre malattie mentali, si mostra tuttavia incline a ritenere, che il reperto macroscopico sia sufficientemente caratteristico.

Di questa questione si sono occupati anche il Lucacz (102) ed il Pilcz (134). Il primo, mirando sopratutto a dimostrare che la P. pr. è una malattia primitiva generale dell'organismo, si è precipuamente occupato di stabilire se ed in quali organi, oltre che nel sistema nervoso del paralitico, si riscontrino lesioni; se esse siano da ritenersi o no secondarie a quelle dei centri nervosi. Egli è giunto alle seguenti conclusioni: Fanno parte dell'anatomia patologica della P. pr., non solo le lesioni del sistema nervoso ma anche l'atrofia e la degenerazione del cuore, dei vasi, degli organi parenchimali, dell'intestino; queste non sono per nulla secondarie, ma si stabiliscono in modo primario come le lesioni del sistema nervoso.

Il Pilcz dallo spoglio dei protocolli d'autopsia di 896 casi di P. pr. è giunto a conclusioni di poco dissimili. Dai dati dell'Alzheimer, del Lucacz e del Pilcz, Cer-

letti (35) ha tratto le seguenti cifre: alterazioni ateromatose dell'aorta, vennero riscontrate all'autopsia dei paralitici dall'Alzheimer nel 80 %, dal Lucacz nel 66 %, dal Pilcz nel 31 %; vizi valvolari di cuore dal Lucacz nel 34 %, dal Pilcz nel 6 %; alterazioni epatiche dall'Alzheimer nell'87 %, dal Lucacz nel 36 %, dal Pilcz nel 35 %; alterazioni renali dall'Alzheimer nel 30 %, dal Lucacz nel 90 %, dal Pilcz nel 32 %; fatti tubercolari dal Lucacz nel 10 %, dal Pilcz nel 58 %.

Buder (27) ha richiamato l'attenzione al più frequente ricorrere della sclerosi dell'aorta nei paralitici (84,5 %) in confronto alle psicosi senili (68 %) ed alle funzionali (9,6 %).

Junius ed Arndt (85) hanno pubblicato pure alcuni dati, riguardanti il reperto macroscopico della P. pr., desunti da 1342 protocolli d'autopsia. Le cifre che si riferiscono alla diminuzione del peso del cervello, ispessimento della teca ossea, scomparsa della diploe ecc., corrispondono con poche differenze a quelle dell'Alzheimer. Anche gli A.A. hanno tenuto conto delle alterazioni degli altri organi: così su 917 maschi, hanno riscontrato l'arterioslerosi dei vasi cerebrali nel 43 % dei casi, dell'aorta e delle valvole cardiache nel 75,5 %; l'atrofia bruna del miocardio 188 volte, l'endocardite fibrosa 87, il rene raggrinzato 154, la nefrite parenchimatosa, indipendentemente da malattie intercorrenti, 13; la cirrosi epatica 77. I dati desunti dai protocolli d'autopsia di 425 femmine non differiscono molto da quelli ricavati dai protocolli dei maschi; solamente nelle donne l'arteriosclerosi presenta una percentuale molto più piccola.

Anche il Borda (21) si è occupato del reperto anatomo-patologico nella P. pr.; egli ha condotto le sue osservazioni su 323 cervelli di paralitici ed osservato una particolare mollezza della sostanza cerebrale, con atrofia delle circonvoluzioni raggiungente il suo massimo sulla faccia interna ed esterna dei lobi frontali.

Dei rapporti fra peso del cervello, ossa craniche e capacità cranica nella P. pr., si sono occupati Entres, Süsse, Meyer, Dietz. Entres (55) ha cercato di comprovare che i dati del peso del cervello, senza riguardo alla capacità cranica, sono privi di significato e che spesso un cervello pesante può essere troppo leggero e un cervello piccolo, troppo grande. La durata della paralisi non sta in alcun rapporto col peso del cervello riscontrabile al tavolo anatomico. La bilancia permette di riconoscere spesso insoliti pesi del cervelletto, i quali acquistano valore solo in confronto al peso del cervello ed alla capacità cranica. Se le oscillazioni eccessive del peso siano da ritenersi come dovute a differenze individuali preesistenti o da riferirsi alla malattia, non si può ancor dire esattamente.

Süsse (167) ha atteso a stabilire di quanto diminuisca lo spazio endocranico per una neoformazione ossea di determinato spessore, quando tale ispessimento si limiti alla volta ed alle parti lnterali della scatola cranica. L'ispessimento venne imitato in recipienti con impronte concentriche di cera e calcolato in ccm. Ne è risultato, che diminuzioni in peso del cervello come ricorrono nella paralisi, non sono susseguite da corrispettiva iperostosi; ad una diminuzione di 300 gr. corrisponderebbe un ispessimento di 250 c., chè di tanto dovrebbe crescere il peso della calotta, come in realtà non si verifica.

Meyer (117) ha posto a confronto in tabelle la capacità endocranica, il peso della calotta cranica, il volume ed il peso specifico della calotta, ed è giunto alla conclusione che in nessuna malattia cerebrale si riscontra una volta cranica eccessivamente voluminosa; il peso di una calotta simula con una maggiore densità un volume eccessivo; l'apposizione della massa ossea è molto più piccola di quanto corrisponderebbe alla diminuzione del cervello.

Dietz (50), dalle differenze in volume tra base, volta cranica ed ossa frontali ha tratto la conclusione, che o la dottrina dell'atrofia dei lobi frontali nella paralisi o quella dell'ispessimento cranico secondario, non sono vere. Lo spessore della base cranica non presenta alcun rapporto costante collo spessore cranico; le anomalie riscontrate potrebbero essere ritenute come particolarità individuali di soggetti divenuti poi per caso paralitici.

A proposito delle alterazioni di organi non nervosi nella P. pr. sono da ricordare ancora le ricerche di Schmiergeld (156) sulle ghiandole a secrezione interna; l'A. ha esaminato la tiroide, l'ipofisi, la milza, il fegato, le ovaie, di 5 paralitici e ne ha concluso, che se tali ghiandole non hanno una parte essenziale nella genesi della P. pr., presentauo tuttavia alterazioni profonde le quali sembrano indipendenti dallo stato di marasma precedente la morte. Ricerche queste senza dubbio molto interessanti ma che non potranno mai acquistare un serio valore se non quando saranno condotte su un gran numero di paralitici, nei quali il funzionamento di tali ghiandole sia stato accuratamente studiato e seguito clinicamente in vita.

È ad ogni modo a me sembra, — e questo sia detto in generale anche per gli studi del Lucacz, del Pilcz, di Julius ed Arndt — da augurarsi che non si perda troppo di vista il fatto, che la paralisi progressiva resta pur sempre una malattia caratterizzata, in principal modo, dalle alterazioni degli organi nervosi centrali. Inoltre è bene tener presente, come giustamente ha fatto osservare il Cerletti (35), che « il prendere in blocco un certo numero di paralitici e trarne una « statistica bruta dai reperti d'autopsie senza neppur tentarne una graduale « epurazione e trascurando del tutto l'esame microscopico degli organi affetti, « significa esporsi ad una tale quantità di cause d'errori, da rendersi a priori « impossibile un qualsiasi orientamento circa il significato delle alterazioni riscon- « trate ».

Le conseguenze di ricerche del genere di quelle ricordate e del trascurare l'esame istopatologico, specialmente del cervello, possono condurre ad illazioni più o meno errate: basterà ricordare gli studi clinico-statistici del Mongeri (118), secondo il quale, nella patogenesi della P. pr., si dovrebbe dare una grande importanza ad un'alterazione funzionale del fegato, dall'A. stesso non precisata. Egli ritiene senz'altro, che la paralisi progressiva sia dovuta « ad un'intossicazione « del sistema nervoso centrale prodotta dal virus dello spirochaete pallida, quando « questo virus non incontra nell'organismo la quantità di glicogeno necessaria « per neutralizzarlo » (?).

In quest'ordine di studi, che tenderebbero a dar base al concetto, che la P. pr. sia una malattia generale di tutto l'organismo, nella quale le alterazioni del sistema nervoso non rappresenterebbero che una parte del quadro morboso, una considerazione particolare meritano le ricerche del Robertson (143-147) e dei suoi collaboratori Shennau, Rae, Jeffrey, Dods-Brown, i quali muovono dal concetto, che nella patogenesi della paralisi generale devesi assegnare una parte assai importante alla sifilide, ma solo nel senso che essa, indebolendo i poteri naturali di difesa organica, favorisce il diffondersi nel corpo di speciali forme bacteriche, causa diretta della malattia. Tali forme bacteriche apparterrebbero al gruppo dei bacilli difteroidi e sarebbero rappresentate eminentemente da due speci: il *Bacillus paralyticans longus* ed il *Bacillus paralyticans brevis*. Il primo è contraddistinto, oltre che da diversi caratteri morfologici e tintoriali, dalla proprietà di acidificare il brodo glucosato; inoculato nei ratti ed in una capra

avrebbe riprodotto la sintomatologia ed alterazioni dei tessuti analoghe a quelle della P. pr. Il secondo, è caratterizzato specialmente dalla proprietà di acidificare il brodo contenente sia glucosio, sia sacarosio; inoculato nei ratti provoca sintomi nervosi vari, alterazioni della corteccia cerebrale e dei gangli spinali. Tanto il *Bacillus paralyticans longus* quanto il *brevis,* furono dal Robertson e dai suoi collaboratori isolati in vivo dal muco del cavo naso-faringeo e boccale, dai muco blenorroide, dall'orina, dal liquido cefalo-rachidiano dei paralitici. In 62 paralitici, O' Brien (129) avrebbe isolato il *Bacillus paralyticans* dal liquido cefalo-rachidiano nel 70 $^{o}/_{o}$ dei casi esaminati, mentre in 30 casi di altre malattie mentali la ricerca sarebbe sempre rimasta negativa. *Post mortem* i bacilli furono coltivati dal cervello e riscontrati in abbondanza negli organi respiratori, nel tubo digestivo, nel sistema uro-genitale. La porta d'ingresso al sistema nervoso sarebbe rappresentata nella P. pr. dalle vie linfatiche della mucosa naso-faringea, nella tabe dal tratto genito-urinario.

Per quanto interessanti siano queste ricerche, per quanto sostenute dall'autorità del nome dell'illustre nevrologo e patologo scozzese, esse lasciano subito intravvedere quanto possa essere facile il criticarle. Già il Cerletti (35) ha fatto notare, che « poichè lo stesso A. ammette che i bacilli non s'isolino esclusivamente dai cadaveri dei paralitici, apparisce abbastanza naturale, che questi abbiano a fornire un materiale di cultura più ricco, che non gli altri cadaveri, in quanto la frequente cachessia del paralitico e le numerose infezioni secondarie, alle quali questo va soggetto, rappresentano da un lato una minor resistenza all'invasione dei microorganismi, dall'altro l'imminenza di focolai infettivi di varia natura ». Il Ladame nel riferire delle ricerche del Robertson (*Rev. Neur.*, 1908, p. 434), concludeva dicendo: « Il valore dell'ipotesi emesse dagli autori scozzesi sarà « senza fatica annullato dai loro stessi argomenti; essi affermano esplicitamente, « che i bacilli sono stati contatati in tutti i casi di paralisi avanzata; questo fatto « non è nuovo ed il paralitico, come qualunque altro ammalato avanzato, è un « eccellente mezzo di coltura, il che non rappresenta che uno stato secondario « alla paralisi ».

Robertson (145) è tornato sull'argomento, affermando di avere potuto provocare in alcuni conigli i sintomi e le alterazioni istopatologiche della paralisi generale. Le sperienze non sono ancora complete; l'autore ha creduto tuttavia di ricordarne per ora alcune, dalle quali risulterebbe, che ripetute iniezioni intrarachidee di culture in brodo di bacilli difteroidi (i quali davano nel brodo glucosato la reazione del *Bacillus paralyticans longus* ed erano stati isolati dal tratto genitale di una donna paralitica e dal liquido cefalo-rachidiano di un altro paralitico durante la vita), sono capaci di provocare, nei conigli, paresi degli arti e sintomi generali di tabe e di P. pr.; un coniglio (il N. 20) anzi, avrebbe presentato fenomeni demenziali (?!). L'A. ha osservato sinora negli animali uccisi, in vicinanza del punto ove venne praticata l'inoculazione, nel midollo, infiltrazione di linfociti e *Plasmazellen*, nonchè degenerazione delle fibre nervose, alterazioni più o meno profonde delle cellule nervose, proliferazione della nevroglia; nel cervello, uno stato discretamente avanzato di encefalite sottocorticale. Siccome i tentativi d'isolare nuovamente i bacilli dal cervello e dal midollo spinale dei conigli uccisi sono riusciti *negativi,* l'A. ne conclude, che le alterazioni debbono essere il prodotto di tossine elaborate dai bacilli, i quali in contatto del tessuto nervoso vivente si distruggerebbero più o meno rapidamente. L'A. si lamenta nel testo dello scetticismo col quale sono state accolte le sue ricerche

sperimentali circa la patogenesi della P. pr. Nessuno vuol mettere in dubbio l'esattezza dei suoi reperti; di fronte però alle illazioni che egli ne trae, è naturale che i più si attengano, almeno sino a prove più convincenti, al più assoluto riserbo.

Per chiudere il presente capitolo sul reperto delle autopsie ricorderò che Näcke (124) avendo confrontato numerosi cervelli di paralitici con cervelli di individui esenti da malattie mentali, è giunto alla conclusione, che il cervello dei paralitici è congenitamente difettoso, meno resistente, che esiste insomma una disposizione teratologica paralitica.

II. Alterazioni dei costituenti mesodermici del sistema nervoso centrale.

Di gran lunga più feconde di seri risultati sono state le ricerche sulle alterazioni istopatologiche dei centri nervosi. Anche in quest'ordini di studi il primo posto per il numero dei casi esaminati, per la metodica generale seguita, per l'acume analitico dimostrato, tocca all'Alzheimer (9).

Delle alterazioni della teca ossea l'A. non ha creduto di occuparsi; per quanto interessante sarebbe stata una ricerca in proposito, diretta eminentemente a stabilire se gli ispessimenti del cranio dei paralitici siano dovuti a processi infiltrativi od infiammatori della sostanza ossea o se si tratti di semplici ipertrofie della teca consecutive a rimpicciolimento della massa cerebrale, è pur d'uopo concedere all'A., che le difficoltà tecniche di tali ricerche ed il molto tempo ad esse necessario sono così grandi, che l'occuparsene sarebbe forse tornato a danno dello studio delle alterazioni proprie dei centi nervosi, le quali, per la loro importanza, più direttamente s'imponevano. Anche delle alterazioni della dura e della formazione delle membrane pachimeningetiche, l'A. non fa che un breve cenno.

Con una notevole ampiezza, al contrario, sono trattate dall'Alzheimer le alterazioni della Pia meninge, che egli ha studiato comparativamente nei suoi 170 paralitici ed in altri casi di malattie mentali. Le sue conclusioni in proposito sono: 1) in tutti i casi di paralisi la Pia si dimostra alterata; 2) Le alterazioni hanno un carattere di generale diffusione, raggiungendo però la loro massima intensità in corrispondenza delle circonvoluzioni frontali; 3) La caratteristica principale delle alterazioni è data dall'infiltrazione di « *Plasmazellen* » linfociti e « *Mastzellen* », che debbono aver costituito l'infiltrato in epoche successive, come lo dimostrano i molteplici fatti regressivi, che gli elementi su ricordati presentano; l'infiltrazione al contrario manca, più o meno completamente, in altre psicosi come p. es. nella dem. senile, nella quale l'opacamento e l'ispessimento della Pia sono dovuti a semplice proliferazione connettivale, senza infiltrato; 4) Sono presenti inoltre, alterazioni progressive e regressive dei vasi sanguigni e fatti proliferativi e degenerativi delle cellule connettivali della Pia e degli endoteli. Queste conclusioni dell'Alzheimer confermano le osservazioni già fatte da Del Greco (71), Robertson (141-142) Cramer (38), i quali avevano già notato il carattere eminentemente iperplastico degli ispessimenti delle membrane molli cerebrali, nella paralisi. Infine anche Alzheimer ha potuto osservare un fatto, non certo privo d'interesse, già rilevato da Weigert (175-176) e cioè che le aderenze tra Pia e corteccia cerebrale sono spesso in gran parte conseguenza di una proliferazione di fibre di nevroglia, le quali dallo strato superficiale corticale penetrano, a mò di ciuffi, nella Pia meninge stessa.

Allo studio delle alterazioni delle meningi, segue, nell'opera dell'Alzheimer, quello degli elementi mesodermali della corteccia. Per quanto si riferisce alle alterazioni proprie dei vasi sanguigni, alterazioni che come vedremo costituiscono uno degli elementi principali per la diagnosi istopatologica della paralisi progressiva, Alzheimer ricorda anzitutto le principali ricerche in materia, anteriori alla pubblicazione della sua memoria; espone poi alcune considerazioni dirette a stabilire il peculiare carattere delle alterazioni dei vasi nella P. pr. Poichè stando ai risultati delle autopsie, l'aorta ascendente ed i grossi vasi della base cranica presentano, in un gran numero di casi, lesioni arteriosclerotiche, l'A. ha creduto giustamente di porre in forma preliminare il quesito, se anche le alterazioni dei piccoli e piccolissimi vasi del parenchima cerebrale debbano o no esser considerate come arteriosclerotiche. Per quanto sia difficile il dare una risposta precisa a tale domanda, sia perchè noi non possediamo ancora oggi un concetto istologico esatto dell'arteriosclerosi, sia perchè le nostre conoscenze sulle modificazioni istopatologiche dei vasi sanguigni in un gran numero di malattie mentali (Lues cerebri, alcoolismo, saturnismo, dem. senile) sono assai scarse, pur tuttavia l'A., dall'insieme delle sue numerose osservazioni, crede di poter dedurre, che le lesioni dei vasi sanguigni nella P. pr. non hanno il carattere, nè dell'arterio sclerosi, nè della cosidetta degenerazione ialina. Per quanto in un certo numero di paralitici, specialmente se morti in età relativamente avanzata e con sclerosi grave dei grossi vasi, si possa riscontrare, nei vasi della pia meninge e della corteccia cerebrale, un ispessimento dell'intima con sfaldamento, rigonfiamento e diminuita colorabilità delle lamelle dell'elastica, aspetto omogeneo splendente della parete vasale — note che anche da Rossi (149), il quale dell'argomento si è specialmente occupato, sono riconosciute come peculiari dell'arteriosclerosi — si deve pure ammettere coll'A., il quale se ne è convinto su di un numero imponente di osservazioni, che le alterazioni vasali nella paralisi conservano costantemente un carattere progressivo e sono contradistinte da: 1) Proliferazione degli endoteli con manifesta tendenza alla formazione di nuovi vasi per mezzo di gettoni vasali e vascolarizzazione dell'intima proliferata; 2) Aumento del tessuto elastico con formazione di nuove maglie intorno alle cellule endoteliali; 3) Proliferazione dell'avventizia per ipertrofia e moltiplicazione delle cellule avventiziali; 4) Dilatazione degli spazi linfatici avventiziali che appaiono infiltrati da « *Plasmazellen* », linfociti e « *Mastzellen* »; 5) Fenomeni regressivi dei vasi stessi, più propri dei casi molto progrediti e degli strati corticali più alti; essi possono terminare con una completa obliterazione del lume vasale e per ultimo colla loro degenerazione ialina.

Nella trattazione delle alterazioni vasali l'Alzheimer prende in esame successivamente i vari elementi, i quali costituiscono l'infiltrato delle guaine linfatiche o si accumulano di preferenza in prossimità dei vasi: linfociti, leucociti a nucleo polimorfo, « *Mastzellen* », cellule reticolate *(« Gitterzellen »)*, « *Plasmazellen* », cellule a bastoncello *(« Stäbschenzellen »)*.

Alzheimer considera come linfociti tutti quegli elementi, costituenti la cosidetta infiltrazione parvicellulare, i quali non posseggono le caratteristiche nè delle « *Plasmazellen* », nè delle « *Mastzellen* », nè delle cellule reticolate, nè dei leucociti a nucleo polimorfo; definizione abbastanza imprecisa, ma che si può ritenere sino ad un certo punto giustificata dalle difficoltà, che talvolta s'incontrano, nel differenziare i linfociti dagli elementi sopra enumerati. I linfociti stanno ordinariamente nella corteccia dei paralitici, sebbene con minor frequenza delle

« *Plasmazellen* », nelle guaine linfatiche dei piccoli vasi e si accumulano in quantità veramente straordinaria in tutta prossimità dei vasi di un certo calibro, dalla periferia dei quali tendono ad espandersi ed infiltrare il tessuto nervoso propriamente detto. Gli accumuli di linfociti possono tanto essere misti a « *Plasmazellen* », quanto costituire da soli notevoli infiltrati peri-vasali, fatto questo confermato, tra altri, anche da Veratti (173).

I leucociti a nucleo polimorfo si osservano in quantità nella corteccia dei paralitici solo nei casi nei quali, per l'esistenza di flemmoni, decubiti, pielonefriti intercorrenti, si sieno andati formando punti di suppurazione cerebrale; ciò è dimostrato, oltre che dalla presenza di batteri tra i leucociti stessi, anche dalla mancanza di questi ultimi, quando non si siano presentati, *intra vitam*, momenti occasionali per la formazione di focolai ascessuali, come io (45) pure ho potuto confermare nei casi di P. pr. da me studiati durante le mie ricerche sul Talamo ottico.

Anche le « *Matzellen* », sembrano avere nella P. pr. una parte affatto secondaria; in discreto numero non vennero riscontrate dall'Alzheimer che in qualche raro caso e non mai disposte in gruppi.

Le cellule reticolate *(« Gitterzellen »)* sono dall'A. identificate, a me sembra giustamente, colle cellule granulo-grassose *(« Körchenzellen »)*. La loro costante presenza nella paralisi sembra all'Alzheimer poco sicura, ritenendo egli, che certe forme col nucleo piccolo in degenerazione e protoplasma reticolato, le quali s'incontrano spesso in punti di vecchia infiltrazione, siano piuttosto da interpretarsi come linfociti degenerati. Cellule reticolate indubbie si trovano invece là ove siano occorse emoraggie od in punti di rammollimento, come io (45) pure ho potuto riscontrare nel Talamo ottico dei paralitici da me studiati e che d'altra parte concorda colla costante presenza di cellule reticolate in focolai del genere di quelli accennati, anche indipendentemente dalla paralisi.

Della struttura, origine e funzione delle cellule reticolate si occupa estesamente il Nissl (127) facendone argomento di una lunga disgressione che mi esimo dal riassumere sia perchè egli stesso conviene sul rapporto affatto indiretto, che tali cellule hanno col processo istopatologico della paralisi, sia perchè il loro reperto non ha importanza che in quanto può permettere, come dice il Cerletti (35) « di scindere due tipi di lesione della corteccia cerebrale, il primo « quello che si presenta ove il tessuto *in toto* venga distrutto ed in cui le parti « necrobiotiche vengono invase ed attraversate in tutti i sensi dalle cellule reti- « colate, il secondo che rappresenta veramente l'infiammazione ed è caratteriz- « zato dalla infiltrazione delle guaine perivasali ». Un riassunto delle questioni riguardanti le cellule reticolate può essere d'altra parte trovato nella nota opera di Flatau, Jacobsohn e Minor, (58) nonchè nel mio lavoro sulle cicatrici cerebrali (40). Mi sia concesso tuttavia di ricordare qui, che mentre la maggioranza degli A.A. erano ultimamente convenute nell'ammettere che le cellule reticolate derivassero dagli elementi dell'avventizia del vasi, di recente Held (74) e Marchand (106) hanno risostenuta la loro origine nevroglica, senza darne però, a mio credere nè l'uno nè l'altro, una prova decisiva; d'altro lato Farrar B., Clarence (56) in un lungo lavoro sperimentale, eseguito sotto la direzione del Nissl stesso, ha concluso per la loro origine dagli endoteli dei vasi.

Complessivamente a nessuno dei gruppi di elementi suaccennati si può ascrivere un valore preciso nella diagnosi istologica della P. pr.; i soli linfociti, sopratutto per la loro disposizione in grandi ammassi alla periferia dei vasi di un

certo calibro, possono essere considerati già come una nota distintiva, nel complessivo quadro delle alterazioni dei centri nervosi della paralisi.

Molta maggiore importanza hanno invece nella identificazione del processo istopatologico della paralisi progressiva le « *Plasmazellen* » e dopo di esse le « *Stäbschenzellen* ».

Le « *Plasmazellen* » sono state riscontrate dall'Alzheimer in tutti i suoi 170 casi di paralisi indubbia; egli dà un'ampia descrizione dei loro caratteri morfologici e delle loro proprietà tintoriali, ne esamina gli stadi progressivi e regressivi, ne studia la loro ordinaria situazione negli spazi linfatici, ed il loro accumularsi, molto più raramente, in senso al parenchima nervoso, specialmente ove esso sia più o meno profondamente alterato. L'A. tuttavia, pur insistendo sulla loro costante presenza, non affronta nè la questione della loro origine, nè quella del loro significato nella diagnosi differenziale tra P. pr. ed altre psicopatìe. Di entrambe si occupa estesamente il Nissl (127) che vi dedica 80 fitte pagine di acuta analisi e di vivace discussione.

Già il solo problema dell'origine delle « P*lasmazellen* » [1] anche considerato in sè, rappresenta ancora oggi uno dei capitoli più discussi e meno chiari della dottrina generale del processo infiammatorio ed appare assai difficile se non impossibile il racchiudere in brevi concetti il frutto del lavoro fin qui compiuto. Dacchè Cayal (29) e Unna (171) nel 1890–91, in forma affatto indipendente, fissarono la loro attenzione sulla presenza di questi particolari elementi, il primo nei condilomi sifilitici, il secondo nel Lupus, si è venuta formando, in torno alle « *Plasmazellen* » una ricchissima letteratura, dall'esame della quale risulta, che le opinioni degli autori sono in proposito discordanti quasi in ogni punto. Il Nissl, rendendosi perfettamente conto di questo fatto, prima di addentrarsi nelle discussioni riguardanti in proprio il problema particolare della presenza delle « *Plasmazellen* » nei centri nervosi dei paralitici, comincia col riassumere, a titolo di orientamento, le memorie principali esistenti su tali elementi e ne deduce che un primo fatto almeno nella complessa questione sembra ormai stabilito in modo incontrovertibile ed è la costante presenza delle « *Plasmazellen* » nei cosidetti tessuti di granulazione e negli organi nei quali si svolgano processi infiammatori decorrenti con carattere più o meno distinto di cronicità; deve invece ritenersi come insoluto il problema principale dell'origine, istiogena od ematogena, in torno al quale più vivo è il dibattito fra gli A.A.; tutti gli altri quesiti, nomenclatura, presenza od assenza in tessuti normali, possibilità di una loro trasformazione in cellule connettive fisse ecc., possono essere considerati come relativamente secondari.

Fatto questo primo, passo il Nissl espone una serie di considerazioni a mezzo delle quali egli tende a dimostrare, che per quanto si debba ritenere, che la definizione delle « *Plasmazellen* » data da Marschalkò (111) sia quella che meglio di ogni altra vale a caratterizzarle, pur tuttavia anche le note distintive di questo A. non sono sufficienti a fare delle « *Plasmazellen* » un tipo cellulare così ben delimitato da poter in ogni caso, sicuramente, distinguerle da un lato, da elementi simili ai linfociti, dall'altro da cellule connettive a protoplasma basofilo. Per questa ragione il Nissl propone di considerare come « *Plasmazellen* », tutti quegli elementi a contorni ben delimitati, i quali presentano nel loro citoplasma una sostanza

---

[1] Circa le diverse questioni riguardanti le « *Plasmazellen* » da un punto di vista generale vedi Veratti (173) e Pappenheim (133).

nè distintamente granulosa, nè perfettamente omogenea, fortemente colorabile con soluzioni acquose di molti colori basici e che non sono nè cellule reticolate, nè fibroblasti, nè cellule endoteliali, nè linfociti, nè cellule simili ai linfociti, nè « *Mastzellen* ».

Il Nissl ricorda poi una serie di ricerche sperimentali, colle quali egli cerca provare: 1) Che le « *Plasmazellen* » hanno un'origine ematogena, sono, cioè, dei linfociti particolarmente modificati; 2) Che la capacità dei linfociti a migrare dai vasi è un fatto corrispondente al vero.

Se si praticano sperimentalmente, osserva l'A., semplici lesioni di continuo del tessuto nervoso (incisione con un coltellino, infissione di un ago etc.) si svolgono rapidamente, specie nelle parti più centrali del punto leso, fenomeni a carico dei costituenti mesodermici del tessuto stesso, caratterizzati essenzialmente dalla proliferazione di cellule endoteliali, fibroblasti dei vasi sanguini, (cellule avventiziali?) e cellule reticolate, elementi tutti facilmente caratterizzabili e che secondo l'A. non possono essere scambiati colle « *Plasmazellen* », neppure quando essi si trovino in fasi regressive. In questa sorta di esperimenti non si verifica mai nè un'immigrazione di leucociti a nucleo polimorfo, nè la comparsa di linfociti; al massimo ciò potrà occorrere e sempre in proporzioni estremamente piccole, quanto dire affatto trascurabili, nei primi giorni dopo il trauma. Orbene anche le « *Plasmazellen* » non compaiono o si presentano solo in numero limitatissimo negli stadi più avanzati della lesione.

In modo costante al contrario si verificherebbe una comparsa di « *Plasmazellen* » dopo l'introduzione nella sostanza nervosa di corpi stranieri [Borst (22), Farrar (56)] o dopo l'iniezione intracorticale d'inchiostro di china; il Forster (62) anzi le avrebbe osservate in questo genere di esperienze già 6 ore dopo l'operazione.

Molto interessanti sono pure le esperienze, riferite dal Nissl, di congelazione di una parte di corteccia mediante un getto di acido carbonico compresso; nel focolaio di necrosi così provocato, oltre ad una straordinaria proliferazione di fibroblasti e di cellule endoteliali, si osservano solo rarissime « *Plasmazellen* »; alla periferia del focolaio stesso invece si presentano numerosi vasi, le cui pareti sono più o meno necrosate ed i cui elementi avventiziali hanno perduto in parte della loro tingibilità; le pareti necrotiche di tali vasi sono spesso attraversate da indubbi linfociti piccoli, da leucociti mononucleati ed a nucleo polimorfo. Poichè dice l'A., tali elementi, linfociti e leucociti, possono essere osservati anche nei detti vasi, tra corpuscoli rossi conglutinati, nonchè fuori dei vasi, nelle maglie della pia meninge, così è giustificato il dedurne, che anche i linfociti posseggono proprietà migratorie. In vicinanza dei vasi, e molto raramente anche nel loro interno, si osservano ancora « *Plasmazellen* », relativamente più numerose, che nelle parti centrali del focolaio necrotico stesso.

Molto interessanti sono anche i risultati dell'applicazione sulla Pia di sostanze le quali alterano gravemente i tessuti, p. e. di acido cromico; nelle zone corrispondenti di corteccia si forma, in circa 6 giorni, un ascesso, le pareti del quale contengono molti leucociti, frammischiati ad innumerevoli linfociti; più perifericamente si può distinguere ancora una zona limite, tra tessuto alterato e sano, nelle cui porzioni esterne si osserva un fitto intreccio di vasi neoformati. Le Plasmazellen sono specialmente numerose in vicinanza di questi vasi e si stipano inoltre nelle guaine linfatiche dei vasi della pia, nonchè dei vasi delle porzioni centrali *non* alterate del tessuto.

Degni di particolare menzione sono i risultati dell'inoculazione intracerebrale di bacilli tubercolari in cultura pura. Già due giorni dopo l'operazione si possono osservare nel sangue circolante dei vasi della pia e della corteccia, accumuli di tipici linfociti piccoli e di elementi multinucleati (leucociti a nucleo polimorfo?). Inoltre molti elementi bianchi del sangue, i quali *non* possono però essere riconosciuti nè come linfociti, nè come leucociti mononucleari non granulosi; infine nelle guaine linfatiche dei vasi rarissime « *Plasmazellen* ». Un giorno più tardi, il quadro muta alquanto nel, senso, che molti vasi, piuttosto distanti dal punto d'innesto, lasciano osservare un chiaro manicotto di « *Plasmazellen* », mentre nell'interno dei vasi gli eritrociti e gli elementi sopranotati come d'incerta natura, si sono notevolmente moltiplicati; tra essi si possono osservare alcune tipiche « *Plasmazellen* »; solo nell'epoche successive le « *Plasmazellen* » fanno la loro comparsa anche in torno ai vasi del punto d'innesto. Il Nissl ne deduce, che la formazione della neoproduzione tubercolare, in sè, non ha nulla a che fare colle « *Plasmazellen* »; che già nel sangue circolante si possono trovare tutte le forme di passaggio fra i grossi ed i piccoli linfociti e le « *Plasmazellen* », in un'epoca la quale corrisponde alla formazione del manicotto perivasale.

Le conclusioni generali, che il Nissl trae da queste diverse ricerche sperimentali, possono essere così riassunte: 1) Si può ritenere, in armonìa colle ricerche di Maximow (109-110), Almkvist (7), Wolf (179), Hirschfeld (75), Else v. der Leyen (54) ed altri, che i linfociti posseggono capacità migratorie; 2) Le « *Plasmazellen* » sono elementi di origine ematogena e possono essere ritenute come linfociti particolarmente modificati; 3) Poichè il numero di « *Plasmazellen* », verificabile nel sangue circolante, è in ogni caso molto ristretto, convien ammettere, che la trasformazione dei linfociti migrati in « *Plasmazellen* » avvenga negli spazi linfatici perivasali; 4) Giacchè le considerazioni fatte circa le « *Plasmazellen* », osservabili negli animali da esperimento (conigli), tanto in riguardo alla definizione ed ai caratteri morfologici e tintoriali, quanto rispetto all'origine, possono essere applicate alle « *Plasmazellen* » dell'uomo in genere, a quelle riscontrabili nei centri nervosi dei paralitici in ispecie, così si deve ritenere che gli elementi osservabili nelle guaine periavventiziali dei paralitici (linfociti, cellule simili ai linfociti « *Plasmazellen* »), siano esclusivamente di origine ematogena; 5) Poichè gli spazi linfatici perivasali, nella paralisi accanto ad alcune « *Mastzellen* », il cui significato sembra affatto secondario, e forse accanto ad alcune cellule reticolate, contengono eminentemente linfociti, cellule simili ai linfociti e « *Plasmazellen* », – questi ultimi elementi tutti di origine ematogena –, poichè come alterazioni infiammatorie dei centri nervosi si possono ritenere quasi esclusivamente quelle, nelle quali si verifica uno scadimento degli elementi nervosi funzionanti, con proliferazione degli elementi non nervosi e contemporanea partecipazione al processo patologico del sistema vasale, nel senso della formazione di un essudato, così non v'ha dubbio, che anche la P. pr. deve essere ascritta al gruppo dei processi infiammatori [1].

---

[1] Nell'ultima parte del suo lavoro il Nissl torna a porre il quesito se sia giustificato l'ascrivere la P. pr. ai processi infiammatori. L'A. si attiene in proposito ad un grande, giustificato riserbo e non si nasconde nessuna delle molte difficoltà che si oppongono, per ora, a dare del quesito stesso una conveniente soluzione. A tale scopo sarebbe invero necessario che il termine « infiammazione » fosse usato solamente per quei processi istopatologici nei quali, accanto ad alterazioni progressive e regressive del parenchima nervoso, si può comprovare l'esistenza di lesioni dei vasi sanguigni, nel senso della formazione di un essudato; che in secondo luogo fosse assolutamente dimostrato che i linfociti, gli elementi simili a linfociti e le « *Plasmazellen* » osservabili negli spazi linfatici periavventiziali nella paralisi sono veramente d'origine ematogena.

Il Nissl riconosce, anzi lamenta, che i vari autori non siano ancora unanimi sul concetto d'infiamma-

Ciò stabilito il Nissl affronta la seconda parte del suo assunto, la questione cioè, del valore diagnostico delle « *Plasmazellen* » in ispecie, degli infiltrati linfocitari e plasmazellulari in genere nell'identificazione istopatologica della P. pr. Prima però di seguire il Nissl in questa seconda serie di brillanti argomentazioni, per debito d'imparzialità sembrami opportuno esporre alcune considerazioni riguardanti le esperienze e le conclusioni soprariferite. Che il Nissl tragga le sue conclusioni da un numero imponente di osservazioni accuratissime, come bene ha detto Veratti (173), nessuno, penso, vorrà porlo in dubbio; che le citate ricerche sperimentali, così come egli le espone, possano essere quasi intese come una serie di argomenti positivi logicamente concatenati e mirabilmente diretti a comprovare l'assunto dell'A., è quanto mi sono sforzato di rendere nelle pagine precedenti. Pur tuttavia è necessario riconoscere, che di nessuna delle sue argomentazioni l'A. è giunto a dare una dimostrazione incontrovertibile e tale da sfuggire alla critica; anzi contro di esse possono esser elevate una serie di obbiezioni, che convien prendere brevemente in esame.

I.° Anzitutto da quanto dice il Nissl non risulta, purtroppo, sufficientemente dimostrato, che i linfociti siano capaci di un movimento ameboide attivo e di poter quindi migrare dal sangue circolante; più che argomenti decisivi, l'A. ci ha dato l'espressione del suo personale convincimento. È vero, che la mobilità ameboide e la migrazione infiammatoria dei linfociti sono ammesse come vere da osservatori di grande autorità come Baumgarten (11-12) e Maximow (109-110), è vero, come nota Veratti « che esistono molti processi patologici i quali, ammessa « la migrazione del linfociti, trovano una interpretazione soddisfacente, mentre « negata questa risultano quasi inspiegabili », è vero infine che io pure (46), mi sia permesso di ricordarlo, in una serie di ricerche dirette ad indagare il meccanismo di formazione della cosidetta immunità pel cancro, mi sono mostrato più che incline, convinto della possibilità della migrazione attiva dei linfociti, sia dai vasi sanguigni, sia dalla circolazione linfatica, ma è pur d'uopo riconoscere, che allo stato attuale della scienza, la dimostrazione sicura di un tal fatto non è stata ancora raggiunta. Autori eminenti come Marchand (105), negano, e la mobilità ameboide dei linfociti e la loro migrazione infiammatoria; altri, da diverse esperienze, hanno tratta la conclusione, che i movimenti ameboidi dei linfociti sono la manifestazione agonica di cellule profondamente alterate nella loro vitalità [Wlassow e Sepp (177)]; altri infine ammettono che la migrazione dei linfociti sia stata osservata solo in particolari condizioni [Levaditi (96)] e che essi possano derivare, oltre che dal torrente circolatorio, dalle vie linfatiche [Veratti (173) e Fischer (57)].

II.° La dottrina dell'origine ematogena delle « *Plasmazellen* », non può considerarsi ancora come un fatto acquisito alla scienza. Nel corso delle ricerche summenzionate sull'immunità pel cancro, io ho avuto occasione di rivedere la letteratura riguardante la questione delle « *Plasmazellen* »; per quanto potesse

---

zione, in particolar modo per quel che riguarda i centri nervosi; passa poi in esame diversi processi infiammatori più o meno noti e ne conclude, che alla paralisi devesi assegnare un posto a sè, contraddistinguendosi essa sopratutto per la mancanza, negli infiltrati, di leucociti a nucleo polimorfo, i quali si presentano infatti in aree ordinariamente circoscritte e come un fenomeno affatto secondario, come la conseguenza di un'infezione svolgentesi in altri organi. Tenute presenti queste diverse considerazioni, qui per brevità appena enunciate, ricapitolate le ragioni, che stanno in favore dell'origine ematogena dei linfociti e delle « *Plasmazellen* », costituenti precipui degli infiltrati periavventiziali nella paralisi, il Nissl *ritiene, che allo stato attule della scienza, noi siamo autorizzati a considerare, nel loro insieme, le alterazioni corticali della paralisi come un'infiammazione diffusa cronica non purulenta.*

avere, nel mio singolo caso, un valore non indifferente il poter affermare come dimostrata l'origine ematogena di tali elementi, pur tuttavia da un esame spassionato dei diversi lavori sull'argomento, son dovuto giungere alla conclusione, che ancora oggi il *particolare problema dell'origine delle « Plasmazellen » deve considerarsi come non risolto.* Io non posso dilungarmi qui nel riassumere, neppur brevemente, i risultati delle ricerche fatte in proposito; basterà da un punto di vista generale ricordare, che nessuno degli argomenti addotti a sostegno, ora dell'origine ematogena, ora dell'istiogena, può esser considerato come decisivo: un solo fatto avrebbe potuto avere un altissimo valore, a mio credere, nella discussione sull'origine delle « *Plasmazellen* », ed è la loro presenza nel sangue circolante; oltre a quanto ne dice il Nissl se ne trovano nella letteratura qua e là altri accenni; si tratta però veramente di accenni, giacchè un tal fatto, per la sua grande importanza, richiede il suffragio di molteplici rigorose esperienze e di numerose illustrazioni, del che gli AA. ci sono rimasti ancora debitori [1].

Una lodevole eccezione in proposito costituisce una breve memoria di Cerletti (36), il quale coll'iniezione endovenosa in conigli di siero di sangue d'individui normali od affetti da malattie mentali diverse, ha provocato la comparsa nel sangue circolante di tipiche « *Plasmazellen* ». L'A. stesso non ha creduto tuttavia di trarne alcuna conclusione d'indole generale, ma si è limitato a dire che *almeno nei suoi esperimenti* i plasmatociti *(« Plasmazellen »)* avevano una origine schiettamente ematogena.

Per quel che riguarda poi in proprio le sperienze eseguite sul cervello, basterà qui ricordare come Vanzetti e Parodi (172) avendo eseguito iniezioni intracerebrali di bacilli di Friedländer, trementina, iodio e carbone, nonchè provocato sperimentalmente encefaliti tubercolari nel coniglio e rivolta la loro attenzione ad un caso di tubercolosi umana cerebrale, sono giunti alla conclusione che le « *Plasmazellen* » derivano dai linfociti istiogeni nel senso di Foà (59-61) e Ribbert (140). Veratti, (173) studiando focolai di encefalite e meningoencefalite tubercolare nelle cavie e nei conigli ha concluso per la derivazione delle « *Plasmazellen* » dalle « *Adventizialzellen* » di Marschand.

Anche per ciò che si riferisce infine ai dati, che si possono trarre dall'osservazione diretta di cervelli di paralitici, le opinioni non sono certamente unanimi. Così il Weber si è espresso per l'origine istiogena delle « *Plasmazellen* » alle quali egli nega anche la proprietà migratoria; il De Buck (25), dopo l'esame di 18 cervelli di paralitici è giunto alla stessa conclusione; circa gli elementi simili alle « *Plasmazellen* » i quali eventualmente si possono riscontrare entro i vasi, egli li ritiene un prodotto di derivazione delle cellule endoteliali. Cosi pure Rheindorf (139) il quale ha studiato le « *Plasmazellen* » in 12 casi di P. pr., ritiene che esse siano di origine endoteliale, non recando però in appoggio della propria opinione, che le molte forme di passaggio osservate, un argomento questo il quale ha ormai perso quasi ogni valore. L'Ossipoff (131) ritiene che le « *Plasmazellen* » nella paralisi progressiva prendano origine dall'avventizia dei vasi e che esse siano un prodotto di trasformazione delle cellule leucocitoidi (Marchand). Veratti in seguito all'esame di 7 casi di P. pr. dichiara di non essersi potuto persuadere, « che l'interpreta-

---

[1] Nel II Congresso della Società Italiana di Neurologia (Genova, 21-23 ottobre 1909) Padadia, ha comunicato di aver ripetute alcune delle esperienze su citate del Nissl ed altre diverse, allo scopo appunto di stabilire, se nei vasi sanguigni si osservino vere e proprie « *Plasmazellen* ». In contraddizione al Nissl e ad altri AA., Papadia avrebbe ottenuto però dei risultati completamente negativi.

« zione più verosimile della genesi delle « *Plasmazellen* », che abbondano negli « infiltrati perivasali, sia quella sostenuta dal Nissl ». Veratti richiama sopratutto l'attenzione ai casi, nei quali la lesione vasale era affatto iniziale e nei quali si potevano riscontrare al di là dell'endotelio infiltrati costituiti da « *Plasmazellen* », mentre mancavano affatto i linfociti e forme simili « Per spiegare, egli osserva, « questo reperto, che del resto è assai frequente e che dal Nissl stesso è stato « rilevato, colla dottrina ematogena dell'autore, bisognerebbe ammettere, che in « alcuni casi, in un dato momento, pochi linfociti emigrino attraverso la parete, « si dispongano nello spazio perivasale ed immediatamente tutti subiscano una « profonda trasformazione dei loro caratteri, tanto da assumere l'aspetto di « *Pla-* « *smazellen* ». Ora questo non si potrà dichiarare, a priori, impossibile, ma a me « sembra, che dato questo reperto, data la necessità di ricorrere ad un'ipotesi per « interpretare l'origine delle « *Plasmazellen* » che vi figurano, è molto più ovvio « pensare, che esse derivino da una modificazione delle cellule avventiziali, che « da una trasformazione di linfociti migrati dai vasi ».

Chiariti questi vari punti circa la migrazione dei linfociti e l'origine delle « *Plasmazellen* », veniamo ora al problema più direttamente importante, al significato diagnostico, cioè, degli infiltrati perivasali, in particolar modo delle « *Plasmazellen* » nella P. pr. I quesiti, che qui si presentano, sono vari e non tutti di facile risoluzione. La prima domanda alla quale logicamente occorre rispondere potrebbe essere così formulata: Giacchè, causa degli infiltrati perivasali, costituiti per la maggior parte da « *Plasmazellen* », la Pr. pr. va considerata come un processo infiammatorio cronico, è possibile, in base al reperto istopatologico, costituire un gruppo di psicosi contradistinte dal detto carattere infiammatorio e nel quale possano rientrare tutti i casi di paralisi nessuno eccettuato? La risposta non può essere, secondo il Nissl, che positiva; infatti le sole forme, le quali potrebbero eventualmente dar luogo a discussione dal punto di vista diagnostico differenziale, sono i processi infiammatori di origine tubercolare o sifilitica, estendentisi dalle meningi al tessuto nervoso propriamente detto, le forme acute e subacute di encefalite non purulente; poichè però nella pratica manicomiale la diagnosi differenziale tra encefalite acuta e subacuta è estremamente rara ed entrambe di regola sono differenziabili clinicamente dalla P. pr. e le forme di meningoencefalite gommosa e tubercolare offrono un reperto difficile a confondersi col processo d'infiammazione cronica del paralitico, così pel psichiatra, anche non addestrato a ricerche fini d'istopatologia nervosa, l'infiammazione cronica può essere praticamente considerata come un'entità nosologica, alla quale egli potrà ascrivere tutti quei casi, nei quali abbia riscontrata con sicurezza e senza difficoltà i caratteristici infiltrati di « *Plasmazellen* »; in altri termini, nel concetto del Nissl, infiammazione cronica caratterizzata da un infiltrato eminentemente plasmazellulare e P. pr., da un punto di vista diagnostico pratico, possono essere considerate come sinonimi di una sola entità nosologica.

Si delinea così, di per sè, il secondo quesito: Esiste veramente in tutti i casi di paralisi l'infiltrato periavventiziale? Eccezion fatta, risponde il Nissl, dei vari casi di paralisi inizialissima, venuti accidentalmente a morte e del cui reperto istopatologico nulla per ora si può dire, in tutti gli altri, finora esaminati, di diagnosi clinica indubbia, l'infiltrazione venne riscontrata costantemente. Dal che consegue, che se si vuol fare la diagnosi di P. pr. in base al reperto anatomopatologico, si deve riscontrare la presenza dell'infiltrazione infiammatoria avven-

tiziale; l'assenza delle « *Plasmazellen* », costituente precipuo degli infiltrati, autorizza l'esclusione della paralisi; però viceversa la loro dimostrazione non basta di per sè per la diagnosi; in altre parole la presenza delle « *Plasmazellen* » non è patognomonica della P. pr.

Ciò stabilito, occorre rispondere ad una terza domanda: Siamo noi in grado, in base al solo reperto istopatologico e senza alcuna conoscenza della diagnosi clinica, di differenziare le une dalle altre le diverse forme appartenenti al gruppo dei processi infiammatori? La risposta a questo quesito, assai più importante degli altri due, vien data dal Nissl in forma di un'esame storico-critico dei reperti di Vogt (174), Havet (72-73), Mahaim (103-104) e della scolara di quest'ultimo, Ema de Pavlekovic-Kapolna (132). Già Alzheimer (8) aveva osservato, molto tempo innanzi, nel cervello dei paralitici, tra gli elementi costituenti la cosidetta infiltrazione parvicellulare, la presenza di particolari cellule, caratterizzate da nucleo ricco di cromatina, protoplasma abbondante, fortemente colorabile: in seguito il Nissl (125) aveva identificato questi elementi colle « *Plasmazellen* ». Il Vogt, ne riprese lo studio nel laboratorio del Nissl, elevando il reperto delle « *Plasmazellen* », a indice quasi patognomonico della P. pr. Seguirono importanti ricerche di Havet, Mahaim e poi della Kapolna, destinate a porre gravemente in dubbio le affermazioni di Vogt.

L'Havet (72) così riassumeva le sue obiezioni: « noi abbiamo osservato la pre-
« senza di « *Plasmazellen* », tipo Marchalkò, in altri casi di malattie mentali
« oltrechè nella paralisi; in casi invece sicuri di paralisi non abbiamo riscontrato
« le « *Plasmazellen* » tipo Marchalkò, come Vogt le ha descritte ». Anzitutto, nota il Nissl, l'Havet non ci riferisce alcun caso di paralisi indubbia nel quale egli non abbia trovato l'infiltrazione periavventiziale; egli mette in dubbio solamente che in *tutti i* casi di paralisi esista l'infiltrazione di « *Plasmazellen* », tipo Marschalkò, nel senso di Vogt, oppure un infiltrato di linfociti nel senso di Mahaim, il che può essere tosto compreso, prendendo in considerazione le figure che illustrano il lavoro di Havet. È certo molto difficile in generale il far dei confronti tra le osservazioni di due autori, specie quando, in ordine ad argomenti così delicati, essi non abbian seguito norme tecniche, se non identiche, almeno molto simili; per giunta, nel caso particolare, le figure del Vogt sono state mal riprodotte e quelle del Havet sono molto schematiche; « io però sog-
« giunge il Nissl, posso assicurare, che le osservazioni di Vogt corrispondono a
« verità.... mentre se d'altra parte dovessi esporre la mia opinione sui reperti
« del Havet, in base ai suoi disegni, ne sarei tratto a concludere, che egli ha
« indicato come linfociti un gran numero di « *Plasmazellen* » con protoplasma
« relativamente scarso ». Con una tale premessa, quando si pensi, che si presentano casi di malattie cerebrali di natura non paralitica, le quali tuttavia col loro complesso sintomatologico simulano la paralisi, in guisa che è ben difficile l'evitare un errore di diagnosi, si comprende come il Nissl giunga poco a poco alla conclusione che Havet *non* ha descritto alcun caso di paralisi progressiva indubbia, nel quale mancassero i caratteristici infiltrati; in altri termini in nessuno dei casi, nei quali mancava l'infiltrato periavventiziale, la diagnosi di P. pr. era sicura.

Molto più importante è l'altro appunto del Havet, che anche in malattie mentali, diverse dalla paralisi, compaiano nelle guaine linfatiche perivasali, « *Plasmazellen* ». Un fatto simile avrebbe un gran valore e basterebbe da solo a rovesciare tutte le nostre argomentazioni, osserva il Nissl, quando nei tre casi,

nei quali l'Havet ha trovato gl'infiltrati periavventiziali di « *Plasmazellen* » e sui quali basa la sua asserzione, egli avesse potuto escludere con sicurezza non solo la paralisi, ma comprovare, che non esisteva alcuna affezione sifilitica o tubercolare e che la morte non era avvenuta per encefalite purulenta. Per quanto nessuno voglia mettere in dubbio la capacità del Havet a stabilire clinicamente, se un dato caso sia da diagnosticarsi per paralisi o meno, per quanto si possa mal giudicare dai suoi tre soli casi, pur tuttavia il Nissl si crede autorizzato a dubitare, che l'A. abbia escluso con sicurezza tutte le possibilità sopraccennate. D'altra parte anche le illustrazioni date dal Havet per questi tre casi – una donna imbecille « *passée à la demence compléte avec excitation, crises epileptiques frequentes* » e morta in istato di male; un idiota epilettico; un uomo di 72 anni, affetto da « *demence consécutive* » e morto di peritonite – si presterebbero, secondo il Nissl, alla critica e perdono quel valore probativo, che in materia non solo è desiderabile, ma di capitale importanza. Infine è da tenersi presente che come vi sono casi i quali simulano, col loro complesso sintomatologico la paralisi, così vi sono pure casi di paralisi, il cui quadro clinico se ne discosta in guisa, da rendere possibilissimo uno scambio con altre forme mentali.

Per corroborare tutta la serie delle sue argomentazioni contro Havet, il Nissl riporta per ultimo quattro storie cliniche: la prima riguarda un uomo nel quale era stata fatta diagnosi di catatonia e solo più tardi venne riconosciuta la paralisi; il reperto istopatologico confermò quest'ultima diagnosi. La seconda un uomo considerato come un arterio–sclerotico cerebrale; il reperto anatomo-patologico fu di nuovo quello di un'indubbia paralisi. Negli altri due casi era stata fatta diagnosi a tutta prima di P. pr., vi erano state poi delle incertezze; il reperto microscopico fu, in entrambi, quello dell'arteriosclerosi cerebrale tipica.

Il Nissl discute poi le obiezioni di Mahaim (103-104), risp. della sua allieva Kapolna (132). Mahaim ammette, che in generale l'infiltrazione di « *Plasmazellen* » non si osservi in altre malattie mentali, ritiene però, che la sifilide cerebrale diffusa non si possa distinguere anatomicamente dalla P. pr. L'errore tra le due forme potrebbe, secondo il Nissl, anche essere possibile, ma solo in un certo senso. Anzitutto si devono eliminare tutti i casi di sifilide cerebrale nei quali l'infiltrato cellulare manca, nonchè quelli di sifilide gommosa a nodi circoscritti; rimangono in discussione, per la diagnosi differenziale colla P. pr., solo i rari casi di meningoencefalite gommosa diffusa della convessità, i quali invero non sono quasi mai puri ma complicati a meningomielite, il che potrebbe già costituirli un buon elemento per differenziarli dalla paralisi. Orbene, si ammetta pure, che gl'infiltrati riscontrabili in queste forme non possano essere differenziati da quelli della P. pr. e che esistano casi di meningoencefalite diffusa pura, si dovrebbe aspettarsi, che i 10 casi riportati dalla Kapolna e sui quali si basa tutta l'argomentazione del Mahaim, rispondessero a questo tipo; invece nel lavoro dell'autrice il concetto di sifilide cerebrale diffusa è quanto mai indeterminato e si riferisce anche alle forme di sifilide gommosa nodulare, le quali non possono venire confuse colla paralisi. Infine dei suoi dieci casi, otto almeno sono senz'altro, pel Nissl, da considerarsi come di vera e propria paralisi [1].

---

[1] Della diagnosi differenziale istopatologica tra P. pr. e sifilide cerebrale diffusa si è occupato anche Ladame (94), secondo il quale le due forme morbose sarebbero abbastanza bene contraddistinte dalle alterazioni vasali; nella P. pr. prevale l'infiltrazione delle guaine linfatiche perivascolari, nella C. S. diff. l'infiltrazione interessa tutta la parete dei vasi ed è costituita in gran parte da cellule fisse del connettivo, cellule muscolari, cellule endoteliali; queste alterazioni provocano l'obliterazione del lume vasale ed hanno l'apparenza di una infiammazione banale, la quale non ha nulla di specifico.

Il Nissl chiude la sua critica sostenendo, che non è neppur vero quanto afferma Mahaim, che le cellule costituenti l'infiltrato siano per la maggior parte linfociti e non « *Plasmazellen* »; che infine non si può affermare in forma assoluta con Mahaim, che gli infiltrati di linfociti e « *Plasmazellen* » sussistano solamente nella P. pr. e nelle sole forme gommose diffuse della Lues cerebri. Egli giunge così al termine della lunga discussione critico-analitica traendone conclusioni, che si debbono riconoscere improntate ad un giustificato riserbo scientifico: l'infiltrato di « *Plasmazellen* », in sè non essere assolutamente patognomonico della P. pr.; essere più caratteristico di questa forma, la diffusione del processo nelle diverse aree corticali ed il quadro istopatologico d'insieme. Gl'infiltrati di « *Plasmazellen* » possono essere rinvenuti, oltre che nelle forme già ricordate, anche nelle vicinanze di focolai di rammollimento, di tumori, sopratutto di carcinomi, forme però facili a differenziarsi dalla P. pr. Il problema può considerarsi come risolto dal punto di vista pratico ed il Medico, nella pratica manicomiale, è autorizzato a ritenere come di paralisi progressiva anche tutti quei casi, del resto rari, nei quali la diagnosi clinica sia rimasta dubbia, ma nei quali esista l'infiltrato di linfociti e sopratutto di « *Plasmazellen* ». Da un punto di vista più strettamente scientifico l'infiltrazione va considerata come uno degli elementi, come parte, dell'intero quadro istopatologico.

Prima di lasciare questo argomento ricorderò ancora alcuni altri autori i quali della questione si sono occupati: Degenkolb (49) ha riscontrato le « *Plasmazellen* », in tutti i casi di paralisi studiata e pur non ritenendole patognomoniche per la malattia, crede rappresentino un buon argomento in favore del suo carattere infiammatorio. Meyer (115-116) ha trovato le « *Plasmazellen* » in 17 su 18 casi studiati; al contrario, in parecchi casi di dem. senile, arteriosclerosi cerebrale, psicosi tossiche, Delirium tremens, ecc., gl'infiltrati linfoplasmazellulari non vennero osservati. Elminger (53) ritiene la presenza delle « *Plasmazellen* » come caratteristica della P. pr. Behr, (14), in seguito all'esame di 115 casi di malattie mentali diverse, 55 dei quali di P. pr. indubbia, è giunto a conclusioni le quali differiscono poco da quelle del Nissl: una comparsa di « *Plasmazellen* » isolate o limitate a piccole aree circoscritte, egli dice, si osserva anche in altre malattie interessanti il sistema nervoso centrale; la presenza diffusa degli elementi in questione non si osserva però, che nella paralisi progressiva e deve essere ritenuta quindi come distintiva di questa forma. Anche Rossi (149) ha osservato « *Plasmazellen* » isolate nei casi di arteriosclerosi cerebrale da lui studiati, mai una loro generale diffusione come nella paralisi. Oppenheim (130) ha trovato sempre le « *Plasmazellen* » nei 14 midolli spinali di paralitici studiati. Un reperto identico ho ottenuto io pure (45) nel Talamo ottico, nonchè nelle parti di corteccia esaminate a titolo di controllo, nei miei cinque casi di P. pr. Secondo Joaussens (78) invece, al reperto delle « *Plasmazellen* », non si potrebbe assegnare un gran valore per la diagnosi istopatologica della P. pr.; l'A. non ha preso in esame però, che due soli casi. Rheindorf (139) in 12, su 13 casi studiati, ha riscontrata la presenza, in forma diffusa, delle « *Plasmazellen* », nella corteccia cerebrale; nell'unico caso nel quale il reperto fu negativo, l'A. non potè esaminare, che tre soli pezzetti della medesima regione corticale: egli stesso è propenso quindi a non dargli troppo valore; in alcuni casi di demenza senile, alcoolismo, paranoia, l'A. non ha riscontrato « *Plasmazellen* »; un reperto quindi il quale, nel suo complesso, conferma i dati di Alzheimer e Nissl.

Della distribuzione corticale degli infiltrati si è in particolar modo occupato

il Wies (178) giungendo a conclusioni riassumibili in questi termini: 1) Le infiltrazioni cellulari dei vasi cerebrali nella P. pr. sono più numerose nella corteccia che non nella parte midollare; nella corteccia medesima esse sono maggiormente estese negli strati delle piccole e grosse cellule piramidali; 2) Nella maggioranza dei casi le circonvoluzioni centrali e frontali sono le più colpite; le occipitali le meno; 3) Tra diffusione e grado degli infiltrati e durata della malattia non sembra esistere alcun rapporto; 4) La comparsa di particolarmente notevoli alterazioni vasali, nei casi decorsi con accessi apoplettiformi, ed appunto la tipica localizzazione delle maggiori alterazioni nella ragione motoria, lasciano pensare che ciò non si manifesti per un semplice rapporto casuale.

Nelle considerazioni riguardanti la parte che spetta agli elementi di origine mesodermica nel quadro istopatologico d'insieme della paralisi progressiva uno speciale riguardo meritano le cosidette cellule a bastoncello *(« Stäbschenzellen »)*. Che non si possa loro assegnare l'importanza delle Plamazellen, che non costituiscano col loro numero e colle loro disposizioni che un dato in più – non sufficiente – per la diagnosi istopatologica di P. pr., è ormai ammessso da tutti gli autori. Le divergenze riguardano piuttosto l'origine di questi interessanti elementi.

Le cellule a bastoncello richiamarono sin dal 1899 l'attenzione del Nissl (125), il quale credette allora di poter affermare la loro natura nevroglica; successive osservazioni però, lo fecero a poco a poco propendere per l'opinione che si tratti di elementi mesodermici, opinione da lui ribadita nel lavoro pubblicato nel 1904 insieme a quello dell'Alzheimer. Quest'ultimo ne ha ripetuto le note morfologiche principali (nucleo allungato a mò di bastoncino, talvolta un po' ricurvo, ordinariamente poco colorabile, con 2-3 corpicciuoli endonucleari, citoplasma costituito di solito da due, in qualche caso, 3 o più prolungamenti filiformi i quali si dipartono dai poli o dai contorni del nucleo), ne ha descritto la loro disposizione, specie negli strati corticali superiori, perpendicolare, secondo il loro maggior asse, alla superficie della corteccia stessa; infine ne ha fatto notare il loro gran numero, di guisa che, in sezioni di corteccia di paralitici, esse occupano talvolta interi campi microscopici. Alzheimer sebbene ammetta, che in qualche caso si presentino forme delle quali è molto difficile decidere, se siano cellule di nevroglia o cellule a bastoncello, pur tuttavia ritiene quest'ultime come elementi di natura mesodermica, originatisi dall'avventizia dei vasi. Esclusa la possibilità di un errore con cellule nervose più o meno alterate, l'A. non crede neppure, che tali elementi siano da ritenersi come cellule nevrogliche, sia perchè morfologicamente troppo ne differiscono, sia perchè non presentano mai fibrille; inoltre: 1) le cellule a bastoncello ricordano col loro abito morfologico gli elementi proliferati dell'avventizia dei vasi, 2) esse sono particolarmente numerose ove la proliferazione degli elementi dell'avventizia è più vivace, 3) tra le une e gli altri esistono numerose forme di passaggio, 4) non è difficile riscontrare diretti rapporti tra cellule a bastoncello ed avventizia dei vasi, 5) si possono trovare cellule a bastoncello in notevole numero, astrazion fatta dalla P. pr., solo in quei processi morbosi, nei quali si verifichino attive, importanti alterazioni dei vasi.

Il Nissl (127) si è associato completamente a queste considerazioni dell'Alzheimer; anch'egli pur riconoscendo, che manca una prova assoluta per la loro origine mesodermica, crede di dovere insistere su tutti gli argomenti i quali ten-

dono a dimostrarla; anche il confronto di nuclei, risp. di cellule di nevroglia, più o meno degenerate, sia con cellule a bastoncello caratteristiche, sia con altre più o meno alterate nel loro abito morfologico o nella forma e grandezza del nucleo, parlano nel senso dell'impossibilità di confonderle con cellule di nevroglia; infine non è senza valore, contro l'origine nevroglica, il fatto dell'assenza di cellule a bastoncello nella corteccia umana normale.

Poco dopo la pubblicazione della memoria del Nissl, Cerletti (34) descrisse alcuni nuovi rapporti tra le cellule a bastoncello e le cellule nervose, verificati in molti casi di paralisi progressiva, in base ai quali egli credette di dover tornare all'antico concetto circa la natura di questi elementi, essere cioè essi da ascriversi tra le forme cellulari della nevroglia. « Codesti rapporti con-« sistono essenzialmente nel fatto che, non di rado, affatto contigue a cellule « nervose, affette per lo più da stadi iniziali della sclerosi, si riscontrano le più « tipiche cellule a bastoncello, situate col loro nucleo e col loro corpo proto-« plasmatico nel limite interno dello spazio pericellulare (di retrazione), tal quale « sono situati normalmente i nuclei satelliti della nevroglia (*Trabatzellen*): questi « intimi rapporti fra le cellule a bastoncello ed il corpo delle cellule nervose si « ripetono anche a carico dei prolungamenti di queste ultime, al punto che, « spesso, le prime sembrano innicchiate nella sostanza stessa del prolungamento « protoplasmatico ». Per queste ragioni Cerletti (34) si è creduto autorizzato a porre le cellule a bastoncello fra gli elementi nevroglici, invocando anzi, a favore della propria tesi, i lori stessi rapporti colle pareti vasali e rammentando le non rare forme cellulari allungate della nevroglia normale.

Successivamente lo Sträussler (165-166) ha appoggiata l'opinione del Cerletti, recando in suo favore nuovi argomenti, tratti dalla speciale costituzione istologica dell'organo (cervelletto), da lui fatto oggetto di particolare osservazione. Sträussler fa rilevare, che, per quanto riguarda la P. pr., le cellule a bastoncello sono più numerose in quei punti, nei quali si osserva una vivace proliferazione di nevroglia. Anche l'orientamento delle cellule a bastoncello presenta una straordinaria coincidenza colla direzione dei fasci di fibre nevrogliche proliferate; l'A. ha ancora obiettato all'Alzheimer di non avere tenuto conto, nella descrizione dei rapporti tra cellule a bastoncello ed avventizia dei vasi, delle intime relazioni, che decorrono tra i vasi stessi e la nevroglia, la quale, specialmente se proliferata, forma loro in torno una vera guaina gliare. Infine lo Sträussler, in appoggio all'idea dell'origine nevroglica delle cellule a bastoncello, ha recato le osservazioni da lui fatte in un caso di atrofia del cervelletto, nel quale, accanto ad una forte proliferazione di nevroglia, si notavano numerose cellule a bastoncello; un reperto consimile venne ottenuto dall'A. in un caso di atrofia e sclerosi delle « Tonsille » e nello strato molecolare di circonvoluzioni cerebrali sottostanti a processi gommosi delle meningi. L'argomento recato dall'Alzheimer della mancanza di fibrille nelle cellule a bastoncello, non avrebbe, secondo lo Sträussler, valore, in quanto egli, accanto a forme prive, potè rinvenirne altre provviste di fibrille.

Agostini (4) in un caso di *Demenza precoce* ha « accennato alla presenza, « nella corteccia cerebrale, delle cellule a bastoncello e ne ha brevemente indi-« cati i rapporti con alcuni elementi nervosi nella corteccia stessa, in tutto simili « a quelli descritti da Cerletti (34) nella P. pr. ». Lo stesso Agostini (6) in una altra breve nota pubblicata in collaborazione con Rossi (6) è tornato sull'argomento concludendo, « che le cellule a bastoncello non sono che cellule normali

« di nevroglia ». Gli A.A. ritengono, che sia impossibile dire « se esse rappre-
« sentino elementi epiteliali, derivati cioè dal foglietto esterno, oppure connet-
« tivali, derivati cioè dal foglietto intermediario o mesenchima ».

Delle cellule a bastoncello nella P. pr. si è occupato anche la Duprè, (52), la quale ne ha fatto argomento della sua tesi di laurea. L'Autrice ha creduto di attenersi ad un prudente riserbo circa il problema dell'origine; essa ci ha dato però notevoli particolari sulla distribuzione, orientamento, forma e grandezza degli elementi in questione. Le sue conclusioni sono così riassumibili: 1) Le cellule a bastoncello sono costantemente presenti nei casi di P. pr.; esse si possono riscontrare inoltre in tutti i casi d'infiammazione cronica dei centri nervosi, non però in così gran numero e così diffusamente come nella paralisi; insieme quindi alla proliferazione ed infiltrazione del sistema vasale ecc. hanno un gran valore per stabilire la diagnosi istologica di paralisi, come è stato sostenuto da Spielmeyer (162); 2) La maggior frequenza di cellule a bastoncello si riscontra nelle circonvoluzioni frontali e centrali; la minima nelle temporali ed occipitali; per una medesima circonvoluzione, lo strato più ricco è comparativamente quello delle grandi cellule piramidali; 3) Nelle regioni superficiali della corteccia e nella sostanza bianca midollare, le cellule a bastoncello sono disposte affatto irregolarmente; nei successivi strati della corteccia si osserva un orientamento determinato, che nel III e V corrisponde al decorso dei cilindrassi delle cellule piramidali; 4) La grandezza e la forma sono molto variabili; le cellule più voluminose si presentano nella regione delle grandi cellule piramidali; 5) La presenza di numerose cellule a bastoncello sembra essere in rapporto ad una forte compartecipazione dell'avventizia dei vasi al processo morboso; cellule avventiziali e cellule a bastoncello, morfologicamente simili, si presentano di sovente; 6) Il prodursi delle cellule a bastoncello sembra indipendente da proliferazioni dell'intima, da produzione di nuovi gettoni vasali, dall'infiltrazione delle guaine linfatiche avventiziali.

Un notevole contributo alla questione dell'origine delle cellule a bastoncello, è stato a mio credere, recato da Achúcarro (2-3) per quanto nel suo lavoro sul Corno d'Ammone di conigli sperimentalmente infettati di rabbia, egli non siasi proposto direttamente un tale scopo e dichiari in fine della sua memoria di aver voluto lasciare la questione insoluta. Nello strato radiato del Corno di Ammone, sia dei conigli rabbiosi, sia di altri, nei quali erano stati provocati processi patologici di natura iufiammatoria, l'A. ha potuto osservare la produzione di cellule morfologicamente diverse, ma aventi per carattere comune, un particolare sviluppo in lunghezza secondo il senso dei prolungamenti protoplasmatici degli elementi nervosi. Tali cellule sono, secondo Achúcarro, morfologicamente identiche alle cellule a bastoncello, descritte dal Nissl e dagli altri A.A. nella P. pr., il che sta a comprovare, che esse non sono forme originarie, ma dipendenti da un fenomeno di adattamento alle condizioni ambienti. Quel che più importa, però, è il rilevare, come le illustrazioni dell'A. perfettamente comprovano, che mentre molte, forse la maggioranza di tali cellule, sono distintamente elementi di nevroglia, le rimanenti ricordano, con maggior o minore evidenza, le cellule dell'avventizia dei vasi e possono essere giustamente ritenute di origine mesodermica.

Un'osservazione consimile ho potuto fare io (45) pure, esaminando il talamo ottico di paralitici, secondo il mio metodo III per lo studio della nevroglia (41); accanto a caratteristiche cellule a bastoncello prive, di fibrille, potei osservare

altre le quali, mentre da un lato per il loro abito morfologico ricordavano le cellule ora menzionate, dall'altro, per la chiara presenza di fibrille, dovettero essere considerate come elementi di nevroglia e distinte, sull'esempio di Sano (152), colla denominazione di cellule nevrogliche simili alle cellule a bastoncello *(stäbschenartige Gliazellen)*.

Ricorderò ancora, che secondo Mott (120) le cellule a bastoncello sono elementi provenienti con probabilità dalla parete dei vasi; secondo Perusini (133 bis) invece, si può ritenere il termine « cellula a bastoncello » come una denominazione morfologica di elementi aventi con ogni verosimiglianza origine diversa. Conviene accennare infine che Spielmeyer (163) ha osservato, in soggetti affetti da tripanosomiasi, rapporti delle cellule a bastoncello coll' avventizia dei vasi, affatto simili a quelli descritti da Alzheimer ed inoltre cellule di nevroglia proliferate non diverse morfologicamente dalle cellule a bastoncello.

Tenute presenti le opinioni e le ricerche degli A.A. menzionati, si può ritenere quindi, che nella paralisi compaiano nel cervello, in gran numero, elementi i quali, morfologicamente considerati, sono ben contradistinti col termine, « cellule a bastoncello »; parte di essi sono verosimilmente di origine mesodermica e provengono da una moltiplicazione e trasformazione delle cellule dell'avventizia proliferate, forse degli endoteli vasali; parte sono, con probabilità, cellule di nevroglia e sono dovute ad un processo d'ipertrofìa, adattamento e proliferazione degli elementi omologhi preesistenti nel tessuto nervoso [1].

---

[1] Durante la correzione delle bozze di stampa è venuto a mia conoscenza un recentissimo lavoro di Cerletti (Zur Stäbchenzellenfrage. - *Folia Neuro-Biologica*, Febbraio 1910), il quale, in seguito a particolari, eleganti ricerche, ha creduto opportuno ritornare sull'argomento e modificare alquanto l'opinione espressa nel 1905 circa l'origine delle cellule a bastoncello.

L'A. in questa sua nuova, diligente memoria richiama anzitutto alcuni, pure recentissimi lavori di Rondoni, Perusini e Bonfiglio. Secondo Rondoni (Beiträge zum studium der Entwickelungskrankeiten des Gehrins. *Arch. f. Psych.*, Bd. 45, 1909) « le cellule a bastoncello rappresentano il prodotto di un abnorme, irregolare, insufficiente tentativo di processi progressivi delle pareti vasali ». Perusini (Ueber klinisch w. histologisch eigenartige psychische Erkrankung des späteren Lebensalters. *Histol. u. histopathol. Arb.*, Bd. III, H. 2, 1909. Cit. da Cerletti), il quale si è occupato nuovamente ed in particolar modo dei rapporti, che intercedono tra cellule a bastoncello e cellule di nevroglia, ha fatto, tra altro, rilevare l'esistenza di cespi *(Rasen)* costituiti da cellule gliari ed a bastoncello, inoltre, che all'incapsulazione delle placche, descritte da Redlich e da Fischer nella corteccia di dementi senili, prendono parte elementi simili alle cellule a bastoncello, mentre non si osservano immagini « le quali rappresentano uu'incapsulazione di cellule a bastoncello determinata da cellule di nevroglia », concludendone che le cellule a bastoncello sono cellule di nevroglia. Perusini crede però di attenersi al maggior riserbo circa una eventuale generalizzazione di tale deduzione. Bonfiglio (Circa le alteraz. della corteccia cerebr. conseguenti ad intossicazione sperim. da carbonato di piombo. *Histol. u. histopath. Arb.*, Bd. III, H. 2, 1909. Cit. da Cerletti), dopo un attento studio dei rapporti, che le cellule a bastoncello presentano da un lato coi vasi sanguigni, dall'altro colle cellule di nevroglia, nella corteccia cerebrale di cani avvelenati con carbonato di piombo, è giunto alla conclusione, che, almeno nei suoi casi, le cellule a bastoncello hanno verosimilmente una doppia origine, dagli elementi dell'avventizia dei vasi e dalle cellule di nevroglia.

Cerletti ricorda poi di aver già descritto (vedi Bibliogr. N. 35 e *Riv. sperim. Freniatria*, V. XXXIV, 1908) nella corteccia umana normale speciali cellule di nevroglia, di forma fusata, con nucleo a bastoncello, dai cui poli si dipartono prolungamenti lunghissimi e compatti, i quali hanno direzione perpendicolare alla corteccia stessa. Cerletti espone, per ultimo, le sue nuove osservazioni in materia; a seguito dell'applicazione di speciali metodi di colorazione e ricorrendo ad alcuni artifici tecnici, l'A. ritiene di esser giunto a comprovare che « molte cellule o bastoncello sono cellule endoteliali ed avventiziali e rappresentano elementi rimasti in seno al tessuto dopo processi di grave atrofia dei vasi sanguigni, processi i quali possono giungere sino alla completa o quasi completa scomparsa di alcuni tronchi vasali ». Il termine « cellula a bastoncello », in sè, può valere al giorno d'oggi, solo come una denominazione morfologica d'indole generale per elementi di natura essenzialmente diversa. Resta, secondo l'A., ancora aperta la questione se elementi, forniti delle caratteristiche delle cellule a bastoncello, possano originarsi anche in seguito ad altri processi, p. es. come esito di un'incompleta formazfone di nuovi gettoni vasali o per penetrazione e sviluppo nel tessuto nervoso di fibroblasti avventiziali o piali.

III. Alterazioni dei costituenti nervosi propriamente detti.

Se le ricerche sul modo di comportarsi dei componenti mesodermici del tessuto nervoso nella paralisi progressiva sono state così feconde di buoni risultati, non altrettanto può dirsi di quelle dirette ad una più minuta analisi delle alterazioni dei componenti nervosi propriamente detti. La somma del lavoro fatto è certamente notevole ed il numero delle cognizioni acquisite in materia è, senza dubbio, assai grande, pur tuttavia devesi riconoscere, che molte sono ancora le lacune che l'indagine avvenire dovrà pazientemente riempire, che noi non siamo giunti a tal punto da poter sulla base delle *sole* alterazioni dei componenti nervosi in istretto senso, assurgere alla diagnosi isto-patologica di P. pr.

Seguendo, come mi sono proposto, l'ordine di esposizione tenuto dall'Alzheimer, debbono essere qui anzitutto trattate le *alterazioni delle cellule nervose.* L'A. dice di dover confermare in primo luogo l'inesistenza di alterazioni delle cellule nervose caratteristiche per le varie psicosi, nonchè la presenza, per quel che riguarda in particolar modo la P. pr., di cellule nervose *d'aspetto normale* fra le molte alterate. Però un esame accurato di preparati, allestiti da regioni diverse della corteccia cerebrale, ha permesso di rilevare, che tali elementi a struttura normale, lungi dall'essere frequenti, costituiscono, comparativamente, delle vere eccezioni.

Le alterazioni delle cellule nervose possono essere svariatissime e comprendono tutte le diverse forme descritte dal Nissl e da altri autori; spesso diversi tipi di alterazione si associano negli stessi elementi. Sono particolarmente frequenti le cosidette *acute, chronische und schwere Zellerkrankungen* di Nissl, la degenerazione granulosa, la rarefazione, la degenerazione pigmentaria.

Per quel che riguarda quelle differenze, le quali valgono sino ad un certo punto a distinguere la paralisi progressiva dalle altre psicosi, devesi anzitutto, secondo l'Alzheimer, tenere presente il frequente ricorrere di forme patologiche, le quali già per il loro carattere dimostrano l'esistenza di alterazioni particolarmente gravi del parenchima nervoso; da questo punto di vista sono notevoli, nei casi di paralisi a decorso molto acuto, cellule contraddistinte, oltre che da rigonfiamento torbido (alterazione acuta di Nissl) estendentisi a tutto il citoplasma, anche dalla presenza nei prolungamenti protoplasmatici di granuli e detriti fortemente colorabili, i quali si possono facilmente osservare anche in seno al tessuto stesso ordinati in serie, a guisa di resti cocciformi. Pel modo stesso secondo il quale essi sono disposti devono essere interpretati quivi come prodotti di una disgregazione estrema, di fini strutture nervose. Nel cervello di tali paralitici sono ancora notevoli cellule contraddistinte pure da notevole rigonfiamento del citoplasma, spostamento periferico del nucleo ed altresì da una dissoluzione dei prolungamenti, la quale si estende poi, in istadi più avanzati, all'intera cellula. Infine devonsi ricordare per la loro frequenza forme ridotte a grumi protoplasmatici granulosi ed altre le quali possono essere intese come prestadî della fluidificazione, vacuolizzazione e formazione di ombre cellulari.

Nei casi di P. pr. a decorso cronico sono specialmente frequenti la sclerosi ed il raggrinzamento dell'intera cellula nervosa con decorso tortuoso dei prolungamenti e intensa colorazione del citoplasma; inoltre quell'alterazione descritta dal Nissl come un'incrostazione, la quale potrebbe essere tanto riferito alla rete pericellulare di Golgi *(Golginetz)*, come all'intera superficie della cellula. Nei

casi nei quali si riscontrano lesioni a focolaio si osserva ancora la degenerazione calcare delle cellule gangliari.

Più importanti delle alterazioni dei singoli elementi sembrano all'Alzheimer, la scomparsa di interi gruppi, ordini e strati cellulari; lo straordinario ravvicinamento delle singole cellule; il particolare aspetto spugnoso di parecchi punti della corteccia; la scomparsa in molte regioni corticali del normale ordinamento delle cellule nervose, indice d'importanti mutamenti nella cito-architettonica cerebrale. Per ultimo sono da ricordarsi, secondo l'A., le alterazioni di quella che egli chiama, sostanza fondamentale esistente tra le cellule nervose ed il limite nel quale i cilindrassi cominciano a rivestirsi della guaina mielinica (*Nervöse Grau* di Nissl); tali alterazioni sarebbero dimostrate, dal ravvicinamento degli elementi nervosi, da un'insolita colorazione azzurro-diffusa delle sezioni, anche se accuratamente differenziate, dalla presenza di detriti e granulazioni cocciformi nel tessuto stesso.

Lo studio analitico delle alterazioni delle cellule nervose fatto dall'Alzheimer è completato da preziose osservazioni del Nissl. Egli insiste anzitutto sulla necessità di osservazioni complete, non limitate ai tipi cellulari più grandi, ma estese anche alle piccole ed alle piccolissime cellule, prendendo in considerazione gli interi elementi, la loro forma, le grandezze, il modo di comportarsi dei prolungamenti, le cosidette sostanze cromatica ed acromatica ed i loro reciproci rapporti, l'aspetto grandezza e posizione del nucleo, le condizioni della membrana nucleare, il cario-plasma, i nucleoli, infine i *Golginetze,* la sostanza grigia peri-cellulare, i rapporti tra gli elementi nervosi e le cosidette cellule satelliti.

Come l'Alzheimer, anche il Nissl reputa che un esame, sia pur completo, delle alterazioni delle cellule nervose, non possa avvantaggiare molto nella determinazione precisa del quadro isto-patologico della paralisi; egli fa rilevare però, che sarebbe ingiusto, d'altro lato, il ritenere che tali alterazioni abbiano una parte affatto secondaria o completamente negativa. Anche facendo una larga parte alle lesioni, che, astrazion fatta da vere e proprie malattie intercorrenti, possono essere riferite a decubiti, bronchiti, catarri vescicali, pielonefriti, stati marantici ecc. i quali, in grado più o meno spiccato, sono presenti nella grandissima maggioranza dei paralitici, restan pur sempre una serie di alterazioni corticali le quali sembrano in particolar modo contraddistinguere la paralisi stessa. Esse possono essere divise secondo il Nissl in tre tipi principali. Del primo sono maggiormente caratteristiche le aree di straordinario ravvicinamento delle cellule nervose con riduzione della sostanza intercellulare ed atrofia delle rispettive circonvoluzioni; la lesione cellulare più frequente è in tal caso la sclerosi in istadi più o meno avanzati. Nel secondo tipo si possono raccogliere i casi a rapido decorso nei quali predomina un grande polimorfismo cellulare. Del terzo sono più proprie la scomparsa di un gran numero di cellule, sia in modo diffuso, sia in zone localizzate.

Tanto l'Alzheimer, quanto il Nissl si mostrano molto scettici sui risultati ricavabili dallo studio delle alterazioni delle neurofibrille endo ed extra-cellulari perchè i metodi a tale scopo, dicono essi, sono troppo lunatici e mal sicuri, specialmente per lo studio di cellule ammalate. Quando le neurofibrille non si colorano, dice l'Alzheimer, « non è ancora comprovato che esse manchino, e se « appaiano alterate, le loro alterazioni non possono essere sempre distinte da « artefatti tecnici ». Pur riconoscendo, che lo scetticismo degli AA. è sino ad un certo punto giustificato e che nelle ricordate parole dell'Alzheimer v'è alcunchè

di vero, non di meno a me sembra, che, tenuto conto del continuo, innegabile perfezionarsi della tecnica, anche dai metodi per la dimostrazione delle neurofibrille, sia da attendersi un sempre maggior approfondimento delle nostre conoscenze sulle fini alterazioni degli elementi nervosi nelle psicosi in genere, nella paralisi in ispecie. Ben inteso anche in questo caso non basta il prendere in esame, secondo un certo metodo, uno o due casi di questa o quella malattia mentale, occorre bensì uno studio accurato di più casi, esteso per quel che riguarda il cervello, a regioni corticali diverse, non trascurando di allestire contemporaneamente buoni preparati di controllo delle stesse ragioni, sia allo stato normale, secondo la tecnica prescelta per la dimostrazione delle neurofibrille, sia dei casi in esame col metodo originale di Nissl.

Ciò premesso, tra i contributi già recati all'istopatologia della P. pr. dai metodi per la dimostrazione delle neurofibrille, sono da ricordarsi qui anzitutto le minute ricerche di Bielschowsky e Brodmann (19). Gli A.A. hanno osservato alterazioni cellulari diverse sino alla completa atrofia, con scomparsa consecutiva d'interi strati cellulari e sconvolgimento della cito-architettonica normale; le fibrille endo-cellulari apparivano talvolta ingrossate nel loro calibro o per rigonfiamento delle singole fibrille, o per un fenomeno di conglutinazione reciproca di parecchie di esse; tal' altra, parzialmente od interamente frammentate sino al completo disfacimento. È interessante il fatto, che anche in cellule così profondamente alterate si siano riscontrate in alcuni casi singole fibrille ancor discretamente conservate e che talora esse o veramente mancavano od avevano perduta la proprietà di colorarsi, mentre s'impregnavano invece le zolle cromatiche di Nissl. Secondo gli A.A. sarebbe più propria della P. pr. una precoce e notevolissima distruzione dei prolungamenti delle cellule nervose mentre p. es. nella demenza senile, al contrario, ad onta di gravi lesioni neurofibrillari, la forma esteriore nel corpo cellulare e dei prolungamenti si conserverebbe. Gli A.A. hanno rivolto la loro attenzione anche all'intreccio fondamentale della corteccia, ove sarebbero specialmente colpiti gli elementi più fini.

Uno dei primi ad occuparsi delle alterazioni delle neurofibrille nella P. pr. è stato il Bianchi (18), il quale, nel suo trattato di psichiatria, riporta una figura dalla quale risulta, come in questa forma morbosa accanto ad elementi più o meno profondamente lesi nelle loro parti cosidette acromatiche, si trovino cellule provviste di un apparato neurofibrillare ben conservato. Tale reperto, come giustamente osserva Cerletti (35), pare corrisponda meglio alla realità di quello comunicato da Dagonet (47), il quale ritiene che le neurofibrille non vadano distrutte, ma permangano ovunque coi loro caratteri di nettezza e finezza. Ciò lascia sospettare, che l'A. non abbia esaminato quei territori della corteccia nei quali le alterazioni dell'apparato vaso-connettivale e della nevroglia sono di solito più intense o che egli non abbia confrontato i suoi preparati con altri normali di controllo. Le sue osservazioni infatti contrastano troppo con quelle di altri autori.

Così secondo Marchand (108), per lo meno negli ultimi stadi della P. pr., le neurofibrille degenererebbero in un gran numero di cellule ed una scomparsa delle fibrille perinucleari sarebbe molto comune. Anche Schaffer (155) ritiene, che nel decorso della malattia l'intreccio intracellulare si alteri più o meno gravemente. Dapprima esso diverrebbe più fitto nei suoi punti nodali; scomparirebbero poi, a poco a poco, i fili d'unione di guisa che il reticolo non risulterebbe più costituito per ultimo, che da grossolane granulazioni; queste ricordano

ancora colla loro disposizione l'intreccio originario, ma presto si frantumano maggiormente e si trasformano in una massa pulverulenta diffusa. In due casi Marinesco (112) pure ha osservato diverse alterazioni delle fibrille endocellulari, come l' agglutinazione parziale e la frammentazione accompagnate da una più intensa colorabilità, la degenerazione granulosa e negli stadi ultimi un aspetto pulverulento di tutta la cellula. Ballet e Laignel-Levastine (13) hanno osservato nuovamente la rarefazione, la frammentazione e la dissoluzione in bastoncelli e granuli delle neurofibrille. Alterazioni consimili furono descritte da Rossi (148), il quale ha esaminato la IIª circonvoluzione frontale, la rolandica anteriore ed il midollo spinale in un caso di P. pr.; nelle cellule del midollo egli ha osservato inoltre un processo di consunzione (?) delle neuro-fibrille. Secondo Agostini e Rossi (5) le lesioni anderebbero da una diminuita colorabilità delle fibrille endocellulari sino alla loro completa scomparsa; tra questi due estremi si trovano secondo gli A.A. le più svariate forme di passaggio. Gierlich ed Herxeimer (70) hanno riscontrato in un caso, col metodo di Bielschowsky, raccorciamento, assottigliamento e spesso anche totale mancanza dei prolungamenti protoplasmatici; talvolta, il nucleo col circondante protoplasma sembravan ridotti ad una massa priva di struttura riconoscibile; nelle cellule le fibrille erano or più or meno distrutte, ridotti in frammenti e granulazioni irregolari; in generale gli A.A. ritengono, che le fibrille si conservino meglio nei prolungamenti, che nel corpo cellulare.

Un pregevole contributo a questo genere di ricerche è stato recato da Sciuti (160). L'A. ha studiato 10 casi coi metodi di Cajal e di Donaggio per le neurofibrille, con quelli di Boccardi e di Lugaro pei granuli di Nissl, con quello di Weigert e con una sua speciale modificazione per le fibre nervose. Ha molto diligentemente esteso le ricerche a tutte le porzioni del nevrasse, nervi, gangli, radici, midollo spinale, nuclei di Goll e Bourdach, nuclei del pavimento del IVº ventricolo, ponte, nuclei della base, corteccia della Iª, IIª, e IIIª circonvoluzione frontale, della frontale e parietale ascendente, ecc. [1].

Complessivamente l'A. ritiene, che nessuna delle lesioni cellulari rilevabili nel sistema nervoso dei paralitici abbia alcunchè di caratteristico e di specifico; dal modo però di presentarsi di tali lesioni, dal come si aggruppano e si dispon-

---

[1] Il lavoro di Sciuti è stato vivamente criticato da Perusini (*Folia Neuro-Biologica* N. 3, 1908), il quale rimprovera all'A.: Di non aver allestito preparati anche secondo il metodo di Bielschowsky. Che nelle storie cliniche e nei protocolli d'autopsia, nessuno dei sintomi e dei reperti riferiti è caratteristico della P. pr.; qualche caso (VII) lascerebbe sorgere dubbi sulla giustezza della diagnosi, che per quanto riguarda le alterazioni osservate nei nervi e nelle fibre nervose sarebbero stati desiderabili preparati normali di controllo. D'avere infine trascurato l'esame dei vasi e della nevroglia. Tocca certamente a Sciuti il rispondere a questi appunti critici; parmi tuttavia che Perusini abbia alquanto ecceduto. Il metodo di Bielschowky può riuscire molto vantaggioso e dare ottimi risultati; essi però non sono, a rigore d'osservazione, superiori a quelli del metodo Donaggio; per esperienza personale parmi opportuno aggiungere, che il metodo di Bielschowsky, se è preferibile a molte altre impregnazioni metalliche, ha tuttavia in comune con esse il difetto di dar luogo *talvolta*, anche dopo ripetute prove, alla formazione di precipitati i quali rendono difficilissima la interpretazione dei reperti. Quanto ai dubbi sulla giustezza delle diagnosi cliniche, il rimprovero non va a Sciuti ma al Direttore della Clinica nella quale le ricerche vennero eseguite ed il solo suo nome parmi sia una garanzia più che sufficiente. Se Sciuti ha avuto un torto, è stato, secondo il mio modo di vedere, quello di non essersi servito, per controllare i reperti ottenuti coi metodi per la dimostrazione delle neurofibrille, del metodo di Nissl *originale*; in ciò mi sembra debbasi convenire con Cerletti il quale vi ha ripetutamente insistito; tutte le modificaziomi del metodo di Nissl, potranno essere vantaggiose sotto altri aspetti, ma non danno risultati comparabili a quelli veramente splendidi, che si ottengono seguendo le norme tecniche originali dell'A. Se Sciuti avesse allestito preparati veramente secondo Nissl, avrebbe potuto darci ragguagli importanti sulle modificazioni dei costituenti mesodermici del tessuto nervoso nei casi di paralisi studiati e confermare per questa via le diagnosi cliniche.

gono, stima si possano ricavare caratteri, che, se non sono patognomonici della P. pr., mettono tuttavia in grado di poter escludere la maggior parte delle malattie cerebrali. I più importanti tra questi caratteri sarebbero la diffusione, la molteplicità e la gravità delle lesioni, la loro diversità contemporanea.

Le alterazioni cellulari più frequentemente osservate da Sciuti sono: l'atrofia, la degenerazione pigmentaria, la fibrillolisi, la cromolisi, la disgregazione granulare, la degenerazione vacuolare, la degenerazione grassa, la necrosi da coagulazione.

L'atrofia cellulare corrisponde alla *kronische Erkrankung* di Nissl e si osserverebbe di solito nei poli frontale ed occipitale, nel cervelletto, nei gangli intravertebrali; le fibrille sono sempre negli elementi affetti più o meno alterate, formano maglie assimmetriche, talvolta sottili, spezzettate, ridotte in granuli.

La degenerazione pigmentaria giallo-globulare è, anche secondo l'A., uno dei processi più diffusi tra le alterazioni cellulari della P. pr, ed è osservabile in tutte le porzioni del nevrasse. Invece il pigmento cianofilo (Marinesco) e le granulazioni oxineutrofile non si osserverebbero che in limitate regioni. La presenza del pigmento non include la lesione delle neurofibrille; non è difficile però riscontrare assieme i due processi, fibrillolisi e degenerazione pigmentaria.

La fibrillolisi non può essere secondo Sciuti distinta in fasi di disintegrazione e di degenerazione granulosa come vorrebbe Marinesco, giacchè i due processi si possono riscontrare insieme nelle medesime cellule. Sciuti ritiene che l'alterazione delle fibrille endocellulari possa tanto iniziarsi in un tratto limitato del reticolo, come simultaneamente in più punti; talvolta solo le fibrille periferiche sono lese ed il reticolo perinucleare appare integro; tal'altra la lesione si manifesta a forma d'anello tra fibrille periferiche e cercine perinucleare: in genere le fibrille lunghe mostrano una grande resistenza alla disgregazione. Nelle forme più gravi esse sono più o meno completamente spezzettate ed il citoplasma è pieno di granuli disordinatamente disposti. Le alterazioni del reticolo possono infine essere un poco diverse, in quanto le fibrille si presentano come aggrovigliate, formano vortici, sono spinte da un lato e sono o sembrano parzialmente ipertrofiche. Le cellule colpite da fibrillolisi parziale o generale presentano talora secondo Sciuti, prolungamenti ancora ricchi di neurofibrille; rimarrebbe a lungo quasi integro nella sua struttura, specialmente il prolungamento apicale delle cellule piramidali; in queste accade talvolta di riscontrare, che alcuni prolungamenti sono atrofici o scomparsi ed altri rimangono ricchi di fibrille. Il cilindrasse, dice l'A., si conserva più o meno normale in molte cellule, salvo in quelle nelle quali le lesioni sono piuttosto gravi. Coll'alterarsi delle neurofibrille, i nuclei si spostano, s'ipertrofizzano, mutano di forma, si disgregano, spesso si colorano molto intensamente, appaiono granulosi, atrofici. Il nucleolo segue le alterazioni cellulari, s'ingrossa, prende col metodo Donaggio colorazioni diverse, infine si atrofizza esso pure.

Col nome di disintegrazione necrotica l'A. indica gli ultimi stadi della genenerazione cellulare, caratterizzati da un completo disgregarsi della sostanza delle cellule e preludenti al completo riassorbimento.

La degenerazione vacuolare è, secondo Sciuti, in genere il reperto di quella grassa; però egli non crede si possa escludere una forma primitiva vera di vacuolizzazione, come p. es. succederebbe nella morte provocata sperimentalmente coll'elettricità (Corrado).

La necrosi da coagulazione è un processo più raro, ma si osserva pure

nella P. pr. ordinariamente accompagnato al rigonfiamento torbido. Il reticolo si presenta in tal caso col metodo Donaggio, più o meno leso, con maglie e fibrille irregolari, giacenti tra una sostanza finamente granulosa o ialina.

La degenerazione grassa infine è indicata dalla presenza di goccioline giallastre tra fibrille molto alterate. Sciuti stima che essa sia l'indice di un processo acuto.

Il modo di comportarsi delle neurofibrille nella P. pr. è stato argomento di ricerche anche da parte di Morijasu (119), che dall'esame di 30 casi ha tratto conclusioni le quali concordano con quelle degli altri autori: nella P. pr. egli dice, le cellule nervose appaiono alterate per grandi estensioni; in preparati allestiti coi metodi per la dimostrazione delle fibrille ciò risulta in modo particolarmente evidente; il loro alterarsi comincia nel corpo cellulare, in ispecie nelle zone perinucleari, si estende poi ai prolungamenti, i quali poco a poco si atrofizzano; nel cervelletto sono specialmente le cellule di Purkinje che sembrano essere più fortemente colpite.

Osservazioni consimili furono fatte da Schutz (159), il quale ha pur descritto fenomeni di tumefazione e conglutinazione delle fibrille, riduzione progressiva delle propagini protoplasmatiche e negli ultimi stadi trasformazione delle fibrille, in frammenti o granuli più o meno fortemente colorabili.

Se le ricerche sulle alterazioni delle cellule nervose coi metodi per la dimostrazione delle fibrille sono state proseguite con alacrità ed hanno condotto a risultati in generale concordanti fra loro, non altrettanto può dirsi delle fibre nervose. Sopratutto al giorno d'oggi, dopo il nuovo incentivo dato agli studi di mieloarchitettonica per opera specialmente dell'Istituto Neuro-Biologico dell'Università di Berlino, uno studio attento del modo di comportarsi delle fibre nervose nelle diverse regioni degli organi nervosi centrali nelle psicosi, potrebbe a mio credere essere fonte di utili ammaestramenti e condurci ad un più chiaro e più positivo intendimento di molti sintomi clinici. Disgraziatamente per ricerche istopatologiche di mieloarchitettonica noi non siamo ancora sufficientemente preparati, sia per l'incompletezza nella quale si trovano a tale riguardo le nostre cognizioni di anatomia normale, sia perchè allo scopo occorrerebbe, oltre ad una pazienza straordinaria e ad un impianto apposito, anche un vasto materiale composto di casi diversi, accuratamente studiati in vita, i quali rappresentassero in certo qual modo, stadi vari del processo morboso, possibilmente progredienti dai più lievi ai più gravi. Gli studi sulle alterazioni della mieloarchitettonica nelle psicosi in genere, nella paralisi in ispecie, sono da porsi quindi nel programma delle ricerche avvenire. Potrebbero in tal caso essere utilizzati non solo il metodo di Weigert e le sue diverse modificazioni ma sistemi metodi altresì di colorazione positiva delle fibre degenerate, quali per esempio quelli di Donaggio.

Per quel che riguarda il già fatto al presente sono qui da ricordare le conclusioni tratte dall'Alzheimer dall'esame di diversi casi di P. pr. dopo opportuno confronto con preparati di un cervello normale. « Nella paralisi, egli dice, si « presenta presto una estesa distruzione di fibre midollate. Tuttavia in casi venuti « a morte molto precocemente non si osserva talvolta alcuna scomparsa di fibre, « ciò che, data l'insufficienza dei nostri mezzi tecnici, non comprova che anche « quivi non esista un'alterazione di singole fibre. Nei casi, che hanno avuto un « lungo decorso, si osserva regolarmante una degenerazione di fibre, la quale

« può giungere in alcune regioni alla completa scomparsa di tutte le fibre « midollate della corteccia ». In complesso quindi un reperto che conferma gli antichi dati di Tuczek (170).

IV. Alterazioni della nevroglia.

Prima di esaminare qual parte spetti alle alterazioni della nevroglia nel quadro istopatologico della P. pr., conviene premettere alcune considerazioni d'indole generale. Nel lavoro già molte volte citato del Nissl, questi ha creduto d'indicare la nevroglia, come il costituente non nervoso, d'origine ectodermica della corteccia, rispettivamente del sistema nervoso centrale. Orbene, a me sembra, che questa definizione del Nissl non possa essere accettata, appunto perchè essa include come dimostrato in modo inconfutabile il principio, che tutta quanta la nevroglia abbia un'origine ectodermica. Non è il caso di discutere qui una così delicata e difficile questione; essa non può essere, di sicuro, convenientemente esaminata in una rivista sintetica riguardante l'anatomia patologica di una data forma morbosa. Mi è sembrato tuttavia opportuno a scopo di chiarezza preporre quanto sopra, sia perchè da un lato anche stando alla più moderna letteratura, non mi pare siano stati posti innanzi dai diversi A.A. argomenti tali, che valgano a farci ritenere come definitivamente dimostrata l'origine puramente epiteliale della nevroglia, sia perchè dall'altro, il considerare come *non* risolto, per ora, un tale problema, non muta nè toglie alcunchè alle considerazioni, che si possano fare intorno al modo di comportarsi della nevroglia nella P. pr.

Certamente prima di parlare di modificazioni patologiche di un determinato tessuto, sarebbe preferibile, se non necessario, il darne anzitutto una chiara definizione; poichè tuttavia ciò non ci è consentito dall'incertezza di moltissime nostre conoscenze intorno alla struttura della nevroglia normale, poichè è quasi indispensabile l'accontentarsi pel momento di una definizione generica, così a me sembra sia preferibile abbandonare il concetto del Nissl « costituente non nervoso d'origine ectodermica », e ritenere coll'Held per nevroglia in genere, il tessuto di sostegno, costituito da cellule e fibre, del sistema nervoso centrale. Se si preferisce si potrà anche dire, tessuto di sostegno particolarmente differenziato; non implicare ad ogni modo nella definizione come risolto il particolare problema dell'origine ed attenersi momentaneamente ad un concetto sia pur molto generico, ma che ha ancora il vantaggio di lasciare impregiudicati vari altri quesiti, quali: la possibile esistenza di fibre affatto indipendenti dalle cellule; il modo di prodursi delle fibre; se quest'ultime debbano essere considerate come prodotto vivente di processi neoformativi veri e propri o come una sostanza intercellulare non vivente comparabile p. es. alle secrezioni ghiandolari.

Con queste premesse sembrami più facile il riassumere in breve la somma delle osservazioni fatte, in questi ultimi anni, sulle alterazioni della nevroglia nella P. pr. L'Alzheimer si è servito a questo scopo dei metodi di Nissl, di Weigert e di Bevan-Lewis, i risultati dei quali, integrandosi tra loro, hanno permesso all'A. di constatare nei 170 casi di paralisi indubbia esaminati, una notevole proliferazione della nevroglia. Nelle forme cosidette di Paralisi galoppante sono particolarmente le cellule, che appaiono come ingrandite, un poco rigonfie con protoplasma più abbondante e nuclei più ricchi di cromatina, spesso in via di divisione amitotica; ai margini del corpo cellulare e negli ingrossati prolungamenti protoplasmatici l'A. ha potuto sorprendere il differenziarsi di fibre. In

questi casi la proliferazione della nevroglia è diffusa con una certa uniformità nei diversi strati corticali. Nelle forme via via più avanzate, in ispecie nei casi a decorso lento e di lunghissima durata, nei quali avvengono distruzioni più o meno gravi di elementi nervosi, la produzione delle fibre nevrogliche è molto abbondante e ne originano di conseguenza fittissimi intrecci, tanto nella corteccia, quanto nella sostanza bianca midollare.

Queste forti proliferazioni del tessuto di sostegno non hanno sempre secondo l'Alzheimer una distribuzione uniforme; sono in genere più colpiti dal processo, oltre i punti ove il parenchima nervoso è andato distrutto, gli strati superficiali della corteccia e le vicinanze dei vasi, la cui guaina nevroglica può subire ispessimenti straordinari. Tra le innumerevoli fibre nevrogliche intrecciantisi in tutti i sensi, l'Alzheimer ha osservato numerose cellule di svariata grandezza, alcune veramente gigantesche, quali sono state rilevate solo talvolta in processi patologici sperimentali e nei gliomi.

Un cenno particolare meritano, a mio credere, i reperti ottenuti dall'Alzheimer col metodo di Bevan–Lewis al Bleu–Black ed alla Nigrosina. Oltre al riconfermare e mettere bene in evidenza l'ipertrofia dei protoplasmi cellulari, il metodo ha servito anche alla dimostrazione di interessanti rapporti della nevroglia colle fibre e colle cellule nervose. Spesso si osserva, dice l'A., che il corpo cellulare degli elementi nevroglici « comprende e racchiude le vicine guaine midollari; è « molto difficile farsi un'idea della forma, che ha assunto un tal corpo cellulare, « giacchè i più piccoli spostamenti della vite micrometrica bastano a mostrarlo « con limiti affatto diversi. Una proliferazione particolarmente intensa si osserva « tra le cellule nevrogliche che accompagnano i vasi; esse hanno citoplasmi « massicci, colorati in nero, i quali si spingono nel tessuto vicino e formano intrecci « intorno ai vasi stessi. Col metodo alla Nigrosina si osserva anche chiaramente « come le cosidette ‹ *Trabantzellen* › proliferino ed avvolgano le cellule nervose « in una specie di rete, oppure, quando le cellule gangliari cadono in disfacimento, « occupino lo spazio divenuto libero ». In tali preparati l'A. ha infine potuto constatare, che non tutte le cellule nevrogliche producono fibre, che al contrario molte di esse cadono, senza che ciò avvenga, in una specie di disfacimento granuloso.

Del modo di comportarsi della nevroglia nella P. pr. si occupa ampiamente anche il Nissl ritenendo appunto egli che solo nel modo di reagire del tessuto di sostegno si possa aver una giusta misura della *essenza* e specie delle alterazioni degli elementi nervosi circostanti. Il Nissl analizza acutamente la questione della nevroglia in generale, come era all'epoca della pubblicazione del suo lavoro (1904), in 15 fittissime pagine, le quali sfuggono ad ogni possibilità di riassunto; convien tuttavia ricordar qui come egli, richiamate molte particolarità della nevroglia patologica, giunga infine a porre chiaramente la domanda se gli elementi della nevroglia costituiscano una sola unità o siano da suddividersi in parecchie differenti speci cellulari; un quesito questo, che potrebbe quasi essere inteso come il programma di molte ricerche avvenire, circa la struttura della nevroglia, sia allo stato normale, sia in condizioni patologiche.

Per quel che riguarda in proprio la P. pr., egli ritiene che in questa forma morbosa, comparativamente a quanto succede in altre affezioni della corteccia cerebrale, le fibre di nevroglia siano più notevolmente ingrossate e che negli strati corticali più profondi, esse rimangano molto spesso in diretta continuità coi corpi cellulari dai quali si sono differenziate. Il Nissl si occupa poi ampia-

mente dei diversi tipi di cellule nevrogliche individualizzabili nella corteccia dei paralitici; descrive con grande precisione, l'ingrandimento dei nuclei, il polimorfismo e la disposizione sovente eccentrica dei granuli cromatinici, l'aspetto vario dei corpi cellulari, la diversa disposizione e ricchezza dei prolungamenti, la struttura di sovente chiaramente reticolare del citoplasma. Molto interessanti sono alcune forme contraddistinte da nuclei di media grandezza giacenti, in una specie di spazio chiaro e circondate come da un sottile orletto protoplasmatico, dal quale si dipartono delicatissime propagini. Negli strati corticali più superficiali, occupati normalmente da cellule ricchissime di fini prolungamenti con nuclei piccoli quasi raggrinzati e fortemente colorabili, si osservano nella paralisi elementi con protoplasmo bene sviluppato, meno colorabile, a contorni più indecisi, nuclei grandi, rotondi od ovali, piuttosto pallidi, forniti di parecchi corpi cromatici e di un nucleolo relativamente grande. Da tali cellule si dipartono pure numerosissimi prolungamenti, i quali sembrano continuarsi in una rete a grossolane maglie, identificabile, secondo Nissl, con la nevroglia diffusa di Held.

Oltre a queste diverse forme ne vengono dall'A. individualizzate altre, tra le quali sono da ricordarsi le cosidette cellule rigonfie affatto simili a quelle da me (40–41) descritte col nome di elementi globosi che non si osservano ordinariamente nella corteccia dei paralitici, ma si presentano invece di regola in quei casi nei quali siano avvenute grandi distruzioni di elementi nervosi, in regioni piuttosto delimitate.

Infine devesi accennare ai cosidetti cespi di cellule di nevroglia *(Gliazellenrasen)* che possono assumere aspetti mixomicetoidi e sono costituiti da grandi ammassi protoplasmatici, nei quali le singoli individualità cellulari non si possono più separare le une dalle altre, ma non sono neppure così delimitati, da dare l'immagine di vere cellule giganti polinucleate.

Le diverse forme sopra ricordate possono essere ritenute come l'indice di processi eminentemente progressivi della nevroglia. Accanto ad esse specialmente nei casi molto gravi di paralisi, se ne trovano altre le quali mostrano evidenti fenomeni di regressione. Però, come il Nissl fa rilevare, si tratta pur sempre in genere di elementi già ipertrofici o che presentarono altri segni d'indole progressiva, caduti poi in istadi diversi di una più o meno chiaramente espressa degenerazione: così si osservano fatti di cariolisi, la regressione di alcuni nuclei in cellule polinucleate, la trasformazione picnotica con impicciolimento dei nuclei, l'ispessimento della sostanza cellulare, forti accumuli di pigmento, formazioni di vacuoli ecc.

Il Nissl accenna infine senza molto insistervi, ai modi secondo i quali può avvenire la moltiplicazione delle cellule di nevroglia. Nei casi di paralisi a lento decorso, le cellule in cariocinesi sono molto rare, in quelli a decorso rapido e rapidissimo invece si presentano in notevole numero; col che tuttavia, conclude l'A., « la questione non è molto chiarita »; ad ogni maniera egli ritiene, che la proliferazione degli elementi nevroglici avvenga tanto per divisioni mitotiche, quanto per processi di amitosi.

Dal modo di comportarsi della nevroglia nella P. pr. si sono occupati anche Dagonet (48) e Sioli (161). Entrambi gli A.A. confermano in genere i reperti dell'Alzheimer e del Nissl. Sioli reputa che le cellule rigonfie *(gemästete Gliazellen)* di Nissl si possano far rientrare nel gruppo delle cellule epitelioidi di Friedmann, un'opinione questa intorno alla quale si potrebbe molto discutere.

V. Distribuzione delle alterazioni.

Considerate in forma analitica nei capitoli precedenti le diverse lesioni dei vari componenti il tessuto nervoso, in particolar modo della corteccia cerebrale nella P. pr,, conviene ora esaminare in forma più precisa: I. la distribuzione delle alterazioni, sia nello spessore della corteccia e della sostanza bianca midollare, sia nelle diverse aree del mantello cerebrale (estensione in superficie). II. La diffusione del processo paralitico alle altre parti del sistema nervoso: cervelletto, nuclei della base, ponte, bulbo, midollo spinale, gangli, nervi periferici.

Questo capitolo è stato trattato in forma veramente magistrale dall'Alzheimer; oltre al seguire l'A. come ho fatto sinora nell'ordine di esposizione, mi limiterò in più punti a citarne le conclusioni, avendo esse uno speciale valore, sopratutto perchè dedotte da un numero molto grande di casi, accuratamente e minutamente studiati.

a) *La paralisi tipica.* — Sebbene un attento esame del sistema nervoso di molti paralitici, fa osservare l'Alzheimer, persuada facilmente che, in un senso molto ristretto, ogni caso di paralisi differisce alquanto da tutti gli altri, pur tuttavia si deve riconoscere che in un gran numero di casi le lesioni sono distribuite con una certa uniformità e costanza. Stando ai risultati delle ricerche fatte coi metodi per la dimostrazione delle fibre nervose midollate, si potrebbe dire, che la scomparsa delle fibre si verifica dapprima nel fine intreccio del secondo e terzo strato di Meinert, per estendersi poi ben tosto in tutto lo spessore della corteccia. Si conservano invece più lungo, in genere, le fibre di proiezione e quelle sottocorticali di associazione. L'esito finale, che solo in rarissimi casi si verifica nelle singole regioni, è una distruzione di tutte le fibre corticali.

L'esame di preparati atti a mettere in evidenza le alterazioni delle cellule nervose, della nevroglia, dei vasi, conduce a risultati non sostanzialmente differenti. Sembra tuttavia che, in singoli casi ed in alcune regioni, gli strati corticali superiori soggiaciano ad una grave distruzione prima degli inferiori, in altri termini che il processo paralitico volga già al suo fine negli strati più alti, mentre nei più profondi è ancora nel suo svolgimento.

Per quel che riguarda la topografia delle lesioni corticali secondo l'estensione in superficie nella P. pr., l'Alzheimer ricorda come in proposito siano già stati fatti diversi pregevoli tentativi, riducibili fondamentalmente a tre principali. Anzitutto quello di Tuczek (170), il quale, stando ai reperti ottenuti coi metodi per la dimostrazione delle fibre nervose, ritenne che le porzioni orbitali del lobo frontale, l'insula e le tre circonvoluzioni frontali della convessità, fossero ordinariamente le più colpite dal processo, che le guaine midollari nel *Girus formicatus* e nella prima circonvoluzione temporale fossero pure notevolmente alterate, mentre il lobulo parietale e le circonvoluzioni centrali sarebbero colpite dal processo in grado minore, le occipitali non lo sarebbero quasi punto.

Un secondo raggruppamento topografico delle alterazioni corticali nella paralisi venne tentato da Schaffer (153-154), il quale in base ad osservazioni fatte su sezioni d'interi emisferi, colorate secondo il metodo Weigert–Pal, giunse alla conclusione, che durante il processo paralitico tipico, la degenerazione colpisce di preferenza i centri associativi di Flechsig. I risultati di Schaffer quindi non differiscono fondamentalmente da quelli di Tuczeck, salvo che ritenendo egli che nella paralisi atipica gli stessi centri associativi fossero i più risparmiati,

cercava di spiegare il singolare ordine di distribuzione del processo, facendolo rientrare nella serie delle forme sistematiche.

Dalle conclusioni di Schaffer differiscono eminentemente quelle di Kaes (88-89) il quale, stando pure ad osservazioni fatte coi metodi per la dimostrazione delle fibre mieliniche, ha espresso l' idea, che il processo paralitico si diffonda con una certa uniformità nell'intera corteccia.

Tenuti presenti questi diversi modi di vedere ed i risultati dell'esame di preparati allestiti con medodi diversi, Alzheimer crede, che la paralisi non possa essere considerata come una forma sistematica, per lo meno nello stesso senso che questo concetto ha per diverse affezioni del midollo spinale. Specialmente nei casi a decorso acuto ed acutissimo, le alterazioni, dice l'A., sono distribuite con una notevole regolarità in tutta la corteccia. Nella grande maggioranza dei casi però, esse colpiscono preferibilmente le porzioni orbitali del polo frontale e la parte anteriore delle circonvoluzioni frontali della convessità, del lobo temporale, delle circonvoluzioni centrali; il lobo occipitale presenta ordinariamente, ma non sempre, un minimum di lesione; il grado di compartecipazione al processo del lobo parietale va soggetto alle maggiori variazioni. In casi di paralisi molto antichi, rimasti in vita per anni nel più profondo istupidimento e con gravissime paralisi, le differenze nella distribuzione delle lesioni sono spesso in gran parte scomparse.

b) La paralisi con sintomi a focolaio. — (Paralisi atipica di Lissauer. Forma sensoriale della paralisi generale di Serieux).

Un lungo capitolo è dedicato dall'Alzheimer alla trattazione di questo argomento, del quale già si erano occupati dopo Baillarger, Starcke, Brie, Starlinger, Boedecker e Juliusburger, Muratow, Redlich, Ascher, Serieux, Ballet, Wernicke, Lissauer-Storch [1], ed altri. Alzheimer riporta 8 osservazioni personali diverse, estremamente interessanti, nelle quali il processo paralitico, lungi dal presentarsi secondo l'ordinario tipo di distribuzione topografica, aveva colpite maggiormente ora queste, ora quelle zone cerebrali; così talvolta eransi dimostrati maggiormente affetti o l'uno o l'altro degli emisferi, talvolta i lobi temporali e parietali con compartecipazione minima alla malattia delle circonvoluzioni frontali, centrali ed occipitali; degno di particolare menzione è il caso 8°, nel quale il processo paralitico era stato complicato dallo sviluppo di un glioma; le alterazioni proprie della paralisi erano diffuse in tutto il cervello, avevano però raggiunto la maggiore intensità nelle vicinanze del tumore, il quale ne costituiva quasi il centro d'irradiazione. I casi, che avevano presentato in vita sintomi motori da lesioni a focolaio e disturbi afasici di varia natura, erano stati accompagnati pure da manifestazioni demenziali diverse.

Alzheimer ritiene, che anche questi casi di paralisi atipica non depongano punto in favore dell'ipotesi, la quale tenderebbe a fare della P. pr. una malattia sistematica. L'osservazione di forme di paralisi atipica c'insegna, dice l'A., che gravi lesioni paralitiche possono essere ristrette in principio, a zone circoscritte della metà posteriore del mantello cerebrale, di guisa che nel quadro clinico, i sintomi di lesioni a focolaio predominano, prima che la forma psichica generale diventi chiaramente manifesta. « Tali casi tendono, attraverso lunghe remissioni,

---

[1] Citati da Alzheimer.

« a procedere a sbalzi, per l'insorgere di accessi susseguentisi. Sin da principio « però si possono trovare anche qui alterazioni diffuse alla maggior parte della « corteccia; nell'ulteriore decorso, alle lesioni a focolaio si aggiungono e si sovrap- « pongono le localizzazioni ordinarie del processo ».

In altri casi dopo, un inizio secondo il consueto tipo di distribuzione topografica, possono presentarsi lesioni a focolaio ed alterazioni più gravi nella metà posteriore della corteccia.

Ne risultano in tal guisa numerose forme di passaggio tra le forme tipiche e le atipiche di P. pr.

I casi di paralisi con sintomi a focolaio dimostrano, che il processo paralitico, può dar luogo ad improvvise, notevoli, relativamente circoscritte, distruzioni di tessuto nervoso, le quali si manifestano clinicamente con accessi apoplettiformi e possono essere ritenute come l'indice di un progredire tumultuario della malattia.

La paralisi atipica, soggiunge infine l'Alzheimer, ci offre la prova indubbia, che nella paralisi sopravvengono degenerazioni discendenti dei sistemi di fibre midollate della sostanza bianca, del talamo ottico e della via piramidale.

c) Alterazioni delle altre parti del sistema nervoso. — Che il *cervelletto* venga interessato dal processo paralitico era già stato rilevato da Meyer (115), Weigert, (175), Raecke (136–137). L'Alzheimer se ne è pure brevemente occupato; sebbene egli metta in rilievo, che il grado delle lesioni può variare assai da un caso all'altro, tuttavia ritiene che in genere il cervelletto sia meno affetto del cervello. In qualche raro caso – Alzheimer ne ha potuto osservare solamente 3 – può accadere il contrario, di guisachè nel quadro clinico prevalgono in principio sintomi da lesioni cerebellari. Le alterazioni consistono, di solito, in ispessimenti della pia con fenomeni infiltrativi, presenza negli spazi linfatici periavventiziali di « *Plasmazellen* » e linfociti, alterazioni diverse delle cellule nervose, con maggiore interessamento, ora degli elementi dello strato molecolare, ora delle cellule di Purkynje, proliferazioni di nevroglia, espresse da ispessimenti talvolta delle cosidette fibre di Bergmann, talvolta della nevroglia superficiale e di quella dello strato molecolare.

Dell'argomento si sono ancora occupati in questi ultimi anni altri A.A. Il Reichard (138) ha rilevato che di solito l'atrofia del cervelletto procede di pari passo con quella del cervello; non di rado però l'atrofia del cervelletto è nella paralisi progressiva meno spiccata di quella del cervello. Buder (26), in un caso di paralisi con sintomi a focolaio, ha osservato un'emiatrofia cerebellare destra, da porsi forse in rapporto con una notevole atrofia dell'emisfero cerebrale sinistro. Takasu (168), nelle sue ricerche sulle alterazioni del cervelletto in diverse malattie nervose e mentali, ha confermato in genere, per quel che riguarda la P. pr., le osservazioni di Alzheimer.

Delle alterazioni del cervelletto nella P. pr., si è occupato con molta diligenza lo Sträussler (165-166). A conferma dei reperti dell'Alzheimer, egli pure ha osservato un infiltrato costituito eminentemente da « *Plasmazellen* », nonchè da un certo numero di linfociti e da rare « *Mastzellen* »; per quel che riguarda le alterazioni dei vasi è degno di nota il fatto, che egli ha riscontrato in 6 casi alterazioni nettamenfe sifilitiche. Fra le cellule nervose del cervelletto, Sträussler ritiene, che quelle di Purkynje siano le più facilmente colpite; oltre a fenomeni di atrofia, distruzione e scomparsa di tali elementi, avrebbe notato, con una certa frequenza, la vacuolizzazione e la sclerosi. A proposito di tali alterazioni

però, Cerletti (35), crede sia da farsi una riserva circa la possibilità, che almeno alcune siano prodotti artificiali. Un tale sospetto, dice Cerletti, « è giustificato « innanzi tutto dalla circostanza, che il materiale dello Sträussler fu tutto fissato « e conservato in formolo: il processo di vacuolizzazione poi, è ritenuto dallo « stesso Nissl, anche per il materiale fissato in alcool, appunto a riguardo della « sua frequenza, d'origine artificiale ». Anche le altre cellule nervose del cervelletto possono essere secondo Sträussler più o meno gravemente alterate nella paralisi; così egli ha osservato nelle circonvoluzioni maggiormente colpite dal processo la scomparsa talvolta di tutte le cellule dello strato molecolare e l'atrofia dei granuli; una maggiore resistenza presenterebbero invece le cellule di Golgi, anche in quei casi nei quali le cellule di Purkynje sono più o meno profondamente lese.

Lo Sträussler si è pure occupato delle alterazioni delle fibre nervose mieliniche; il massimo della lesione si verificherebbe a carico delle più superficiali al qual proposito, non a torto Cerletti ha fatto rilevare, che nel cervelletto le fibre sono molto meno numerose alla superficie, che nella profondità, « onde il « reperto nella P. pr., potrebbe derivare soltanto dalla più facile constatazione « d'una loro rarefazione ». Le alterazioni della nevroglia osservate dallo Sträussler non differiscono da quelle descritte dagli altri A.A.; anch'egli conferma, come già l'Alzheimer, che fibre nevrogliche proliferate possono spingersi, a mo' di ciuffi, dagli strati superficiali fortemente ispessiti tra le maglie della pia meninge, al punto che due circonvoluzioni vicine potrebbero quasi apparire fuse tra loro.

Le lesioni paralitiche si diffondono nel cervelletto, secondo Sträussler, preferibilmente nel senso della superfiche; il loro inizio però avverrebbe in zone od aree relativamente circoscritte. Maggiormente colpite dal processo sembrano di solito le *tonsille* e le porzioni anteriori della superficie superiore presso l'incisura semi-lunare; con una certa frequenza inoltre, vengono affetti il lobo centrale, il lobo superiore anteriore, parti del verme inferiore, il *nodulo*, *l'uvola*.

Alle alterazioni del cervelletto nella P. pr. ha posto attenzione anche Sciuti (160). Sebbene in tutti i casi esaminati *[10]* l'A. abbia riscontrato lesioni diverse, pure egli fa notare che solo in un terzo di esse erano gravi ed estese. Manca, secondo l'A., nelle cellule del cervelletto la degenerazione pigmentaria; stando ai propri reperti egli ritiene, che più colpiti siano gli elementi del lobo mediano. Di un certo interesse è il reperto di Sciuti della presenza, nello strato dei granuli, appena sotto le cellule di Purkynje, di numerose masse o rigonfiamenti terminali. L'A. dice che sono più grosse di quelle da lui osservate nei gangli, rotondeggianti o fusate, talvolta riunite, due a due, come due grossi granuli di rosario; esse si trovano di solito all'estremità di una sottile fibra, con, dalla parte opposta, pure un sottile prolungamento. Le masse, dice l'A. hanno un aspetto per lo più omogeneo, talvolta granuloso, in qualcuna s' intravedono striature od un aspetto grossolanamente reticolare; ordinariamente le fibre che portano il rigonfiamento, si dipartono dai cosidetti canestri di fibre, che attorniano le cellule di Purkynie. Circa l'interpretazione di queste particolari formazioni, l'A. dice che « è forte il dubbio che esse rappresentino una speciale forma di « degenerazione delle fibre nervose ».

Fibre clavate nel cervelletto di paralitici, in prossimità delle cellule di Purkynje, vennero pure descritte da Rossi O. (150). Nel cervelletto di un individuo alcoolista e sifilitico anche Rossi U. (151), ha riscontrato formazioni simili a quelle descritte da Sciuti; rigonfiamenti più o meno sferici, semplici, raramente duplici,

di varia dimensione, a contorni regolari, a struttura talvolta omogenea, tal'altra non molto evidentemente fibrillare, situati nello strato dei granuli, più o meno distanti dal corpo delle cellule di Purkynje ma con esse in connessione per mezzo di un filamento. Bravetta (23), in preparati di corteccia cerebellare di paralitici, ha osservato « sul prolungamento nervoso delle cellule di Purkynje ed a poca distanza del corpo cellulare, vale a dire nella porzione esterna dello strato dei granuli, caratteristici ingrossamenti a forma di bolla o di nodo, o di fuso o di clava più o meno allungata; in qualche caso dal polo distale della formazione a bolla, specie se questa era molto grande si distaccavano una o più fibrille ipertrofiche od una sola fibra ondulata d'aspetto grossolanamente nastriforme. In vicinanza delle bolle l'A, ha potuto scorgere qua e là anelli nervosi in connessione con sottili fibre o apparentemente staccati, forse effettivamente liberi ». A proposito di queste sue osservazioni nel cervelletto di paralitici l'A. ha creduto di potersi così esprimere: « Confrontando i reperti da me ottenuti con quelli di Autori, che affermano la possibilità di una rigenerazione delle vie nervose centrali, non posso a meno di ammettere che anche nel cervelletto di dementi paralitici s'incontrano talvolta alterazioni tali, che dal punto di vista anatomico si possono interpretare come espressione di fenomeni rigenerativi ». Reperti pressochè identici sono stati ottenuti nel cervello da altri A.A. in condizioni patologiche e sperimentali diverse; a me sembra sia per ora molto dubbio quindi che fibre clavate ed altre formazioni della stessa specie – intorno alle quali esiste ormai una vasta letteratura – abbiano un particolare significato nella P. pr., che sia per lo meno prematuro il parlare di fenomeni o processi rigenerativi; d'altra parte anche sulla loro interpretazione generale, se molto si è in questi ultimi tempi dottrinalmente speculato, poco si è potuto dire di preciso. (Vedi più innanzi a proposito delle alterazioni dei gangli).

Un notevole numero di cervelletti di paralitici è stato esaminato da Anglade e Latreille (10). Gli A.A. si sono specialmente serviti per le loro ricerche del metodo di Anglade per la colorazione della nevroglia; essi ritengono che un terzo circa dei paralitici generali non presenti lesioni cerebellari degne di nota. Le alterazioni delle meningi sono le più frequenti e sono contraddistinte, oltre che dagli elementi delle infiammazioni connettivali comuni, dalla presenza di « *Plasmazellen* ». L'ispessimento delle meningi andrebbe di pari passo con quello della nevroglia con esito a numerose aderenze meningo-corticali. Le proliferazioni della nevroglia sono particolarmente evidenti negli strati superficiali del cervelletto, intorno ai vasi ed alle cellule di Purkynje, il che può dar luogo, secondo gli A.A., ad aree di sclerosi estendentisi nello strato molecolare ed in quello dei granuli, contrariamente a quanto succede nel cervelletto senile, nel quale l'ispessimento della nevroglia si limiterebbe alla linea delle cellule di Purkynje. Oltre che nello strato molecolare le lesioni sono pure molto accentuate nella sostanza bianca; però la sclerosi è sempre più evidente in corrispondenza dei vasi. Anche Anglade e Latreille hanno osservato nel cervelletto dei paralitici numerosissime cellule a bastoncello; essi sono propensi a ritenerle di origine mesodermica.

Un breve paragrafo è stato dedicato dall'Alzheimer anche alle lesioni dei *gangli della base*. Per quel che riguarda le alterazioni dei *corpi striati*, esse, secondo Alzheimer, sono in genere, sebbene meno intense, le medesime di quelle riscontrabili nella corteccia: spazi linfatici infiltrati da « *Plasmazellen* » e linfociti;

proliferazioni della nevroglia, in particolar modo alla periferia dei vasi sanguigni; fenomeni degenerativi a carico degli elementi nervosi.

Delle alterazioni del *talamo ottico* nella P. pr. si erano occupati prima di Alzheimer, Lissauer (101), Zagari (180), Bucelski (24), Schultze (158), Raecke (137). Lissauer in 9 casi aveva notato la scomparsa di un notevole numero di cellule nervose; una distruzione, a piccoli focolai, di fibre mieliniche, con accumulo di cellule granulo-grassose (« *Körnchenzellen* »); proliferazioni della nevroglia. Egli ritenne, che si trattasse di degenerazioni secondarie a lesioni a focolaio del mantello cerebrale, e che a seconda quindi dell'estensione e località di quest'ultime variassero anche per ampiezza e sede, le alterazioni del talamo. Zagari riscontrò, in 4 casi di paralisi, aree irregolari di degenerazione della grandezza di 2-3 a 5-6 mm. Bucelski potè confermare col metodo di Gaule la presenza nel talamo dei paralitici di gravi lesioni delle cellule nervose. Schultze osservò pure una degenerazione grasso-pigmentaria degli elementi gangliari, non alterazioni però che potessero essere ritenute con sicurezza di carattere secondario nel senso di Lissauer. Raecke, coi metodi di Weigert per la nevroglia, e di Robertson per le guaine mieliniche, osservò ipertrofia della nevroglia, alterazioni diverse e scomparsa delle cellule nervose: la regione maggiormente affetta sarebbe, secondo l'A. il cosidetto Pulvinar [1]. Raeke crede non si possa escludere che una parte delle alterazioni talamiche, sia da porsi in rapporto con quelle della corteccia cerebrale.

Secondo Alzheimer il talamo può ammalare nella paralisi primieramente, così come la corteccia; vi si riscontrano quindi proliferazioni dell'intima dei vasi, formazione di nuovi gettoni vasali, infiltrazione delle guaine linfatiche ecc. Egli ritiene però per certo che il talamo, a causa delle sue connessioni colla corteccia, possa essere affetto anche secondariamente ad alterazioni del mantello cerebrale; questa forma di degenerazione secondaria, dice l'A., è comprovata dal fatto che si possono seguire fasci degenerati dalla corteccia sin nel talamo; in questo caso però mancano le notevoli alterazioni dei vasi, la forte infiltrazione negli spazi linfatici e non si osserva che un intreccio, di solito piuttosto fitto, di fibre nevrogliche con piccoli astrociti.

Anche Sciuti si è brevemente occupato delle lesioni del talamo ottico. Egli

---

[1] In molti lavori anche recentissimi riguardanti il talamo ottico si trova di sovente ripetuto il termine « Pulvinar » quasi che si trattasse di un nucleo ben determinato del talamo; in verità per Pulvinar, non si può intendere, che una regione topografica, la quale nei diversi animali può corrispondere e comprendere nuclei diversi; sarebbe quindi desiderabile che quando si parla di Pulvinar s'indicasse almeno con chiarezza a quale od a quali nuclei s'intende riferirsi. Nelle mie ricerche sul talamo ottico del cane io (45) ho tentato, servendomi di sezioni frontali seriate, di delimitarvi un nucleo al quale si convenisse la denominazione « Pulvinar ». In realtà dovetti persuadermi che ciò non è possibile; la regione topografica, che nel cane potrebbe essere indicata come Pulvinar ha all'incirca questi confini: dorsalmente lo strato zonale, ed un po' più lateralmente il corpo genicolato laterale dorsale; lateralmente e ventralmente lo strato reticolato (Gitterschicht) ed il corpo genicolato laterale ventrale; medialmente un gruppo di cellule che corrisponde al Nucleus Lateralis *a* di v. Monakow; frontalmente e caudalmente non si giunge a stabilire alcun limite; è bene mettere in rilievo che in tal guisa non si fa altro che circoscrivere, artificialmente e solo in parte, una porzione del nucleo laterale. Anche nell'uomo non è possibile delimitare un nucleo, che possa essere convenientemente indicato come Pulvinar. Una delimitazione abbastanza precisa del « Pulvinar » è stata tentata da Cecile Vogt nel suo importante lavoro: *La myéloarchitecture du thalamus du cercopithèque* (« Journ. f. Psychol. u. Neurol. », Bd. XII, Ergänzunsheft, 1909). L'A. dà del « Pulvinar » del cercopiteco i seguenti confini: ventralmente il bordo caudale della radiazione del lemnisco; lateralmente e più dorsalmente la lamella terminale (non descritta da altri AA.); medialmente la parte dorso-caudale della lamina interna. L'A. riconosce tuttavia che la lamina interna manca nella regione ventrale del nucleo mediale classico e che ivi esiste un punto di transizione tra questo nucleo e la parte adiacente del Pulvinar; infine che affatto dorsalmente non v' ha alcun confine tra il nucleo laterale dorsale (lat. *a* di v. Monakow) ed il Pulvinar.

ha rilevato forti accumuli di pigmento nell'interno delle cellule nervose alterazioni dei corpi tigroidi e del nucleo; le fibrille endocellulari sono, secondo l'A. più grosse, irregolari, più scarse, e formano maglie assimetriche od interrotte; i prolungamenti protoplasmatici si conserverebbero abbastanza bene; anch'egli ritiene che la regione più colpita sia di solito il cosidetto Pulvinar.

Dei miei studi sulle alterazioni del talamo ottico nella P. pr. ho già fatto parola in altra parte della presente rivista; tralascio quindi quanto si riferisce alla neoproduzione di vasi, agli infiltrati di linfociti e « *Plasmazellen* » reperti che confermano quelli di Alzheimer. Credo opportuno aggiungere, che i casi da me presi in esame, erano di paralisi tipica e che le lesioni riscontrate avevano il carattere di lesioni primarie.

Per quel che riguarda le alterazioni delle fibre mieliniche, stando a preparati colorati secondo il metodo Weigert-Pal, potei spesso osservare un impallidimento nella colorazione di questo o quel fascio; rilevai pure, or qua, or là una degenerazione di singoli fascetti di fibre.

Le cellule nervose studiate col metodo di Nissl si dimostrarono variamente affette, con forme ed aspetti affatto simili a quelli descritti da Alzheimer e Nissl nella corteccia; non riscontrai però nè l'incrostazione, nè la degenerazione calcare nel senso di Alzheimer. La forma di alterazione più diffusa è l'accumulo intracellulare di pigmento, che supera di gran lunga i limiti fisiologici. Molto spesso mi accadde di osservare cellule le quali per la disposizione delle zolle cromatiche e del nucleo potevano ad un esame superficiale essere ritenute per normali; in seguito a confronto però con preparati di controllo dovetti persuadermi, che non si trattava di cellule normali, ma di elementi rimpiccioliti nella loro totalità, con una certa diminuzione quantitativa della sostanza cromatica: io credo che una tale forma di alterazione possa essere ravvicinata alla sclerosi di Nissl, anche pel fatto, che spesso i detti elementi assumono col Bleu di Metilene, in preparati anche bene differenziati una colorazione molto intensa. Alla forte tingibilità di alcune cellule ne fa riscontro una scarsissima di altre: indipendentemente da differenziazioni più o meno prolungate, è facile osservare elementi i quali restano sempre molto pallidi od assumono una colorazione relativamente scarsa e molto diffusa sì che si direbbe che si trovino in uno stadio precedente la scomparsa delle zolle tigroidi. Il confronto con preparati di controllo permise di stabilire inoltre con sicurezza, che un numero più o meno grande di cellule nervose, nei diversi nuclei talamici e nei diversi casi di paralisi, erano completamente scomparse.

Coi metodi per la dimostrazione delle neurofibrille (Cajal e Bielschowsky), ho potuto anzitutto rilevare nei diversi nuclei del talamo la presenza di cellule le quali a tutta prima sembravano d'aspetto quasi normale, ma che dopo più attenta osservazione ed opportuno confronto con preparati di controllo, dovettero essere ritenute nuovamente, per la maggior parte, come alterate: il corpo cellulare era alquanto rimpicciolito nel suo insieme; i prolungamenti protoplasmatici non più così numerosi come di norma; il cilindrasse munito lungo il suo decorso di piccoli rigonfiamenti, le fibrille qua e là più scarse, il nucleo pure più piccolo, quasi raggrinzato. In altre cellule, ora nei prolungamenti, ora nel corpo cellulare, le fibrille si interrompevano nel loro decorso, erano spezzettate in vari punti, talvolta riunite o conglutinate assieme, tal'altra d'una finezza estrema. Un rimpicciolimento straordinario delle maglie del reticolo endo-cellulare, con o senza accumulo di pigmento in altre parti del citoplasma ed interessante di

sovente tutto il corpo cellulare, venne da me osservato abbastanza di frequente; spesso, in quest'ultimo caso, le cellule assumevano aspetti e forme molto simili a quelle da me (44) osservate nel nucleo dell'ipoglosso del coniglio, in seguito allo strappo del moncone centrale del nervo corrispondente.

Dalle forme surricordate, nei miei preparati, si poteva passare successivamente per stadi ad altre, nelle quali la riduzione del corpo cellulare e dei prolungamenti era sempre più manifesta sino alla completa atrofia; anche le fibrille andavano di pari passo diminuendo numericamente o per lo meno non potevano nella loro maggioranza essere più dimostrate; ora era il reticolo che sembrava più o meno completamente scomparso, mentre rimanevano ancora visibili sistemi di fibrille lunghe, le quali dai residuanti prolungamenti si spingevano nell'interno del corpo cellulare attraversandolo in parte ed in vario senso; ora solo nell'interno della cellula si scorgevano resti di reticolo, con maglie molto irregolari e fili spezzettati o conglutinati assieme; in istadi ancora più avanzati non poterono essere dimostrate, che poche fibrille isolate o riunite a formare tratti di un intreccio molto grossolano. Mi parve di un certo interesse il fatto, che anche in elementi giunti alle ultime fasi del processo degenerativo, affatto irregolare, con nuclei procidenti dalle cellule e gravemente alterati, si potesse ancora rilevare qualche rara fibrilla o qualche maglia isolata. Anch' io, come Sciuti, ho potuto infine osservare, che la degenerazione pigmentaria può coesistere spesso a lesioni diverse delle neuro-fibrille.

Delle alterazioni della nevroglia osservate nel talamo ottico dei paralitici esaminati ho già fatto cenno in un precedente capitolo; posso aggiungere, che in genere esse non differiscono da quelle descritte da Alzheimer e Nissl nella corteccia: ipertrofia dei citoplasmi, aumento o più facile colorabilità delle fibre nevrogliche, proliferazione della nevroglia specialmente intorno alle cellule nervose atrofiche, in prossimità dei vasi, ove il tessuto nervoso sia andato distrutto.

Per quel che riguarda la distribuzione delle lesioni i miei casi sono numericamente troppo scarsi per poter trarne dati di qualche valore; in linea generale si potrebbe ritenere, che il Nucleus Lateralis sia di solito il più colpito, ciò che tenuto presente che il cosidetto Pulvinar (Vedi nota) corrisponde nell'uomo almeno in parte a questo nucleo concorda colle osservazioni degli altri A.A.

Anche nel *ponte* e nel *midollo allungato* si osservano, secondo Alzheimer, spesso un'infiltrazione di « *Plasmazellen* », e linfociti, cellule nervose gravemente alterate e di sovente cellule di nevroglia gigantesche. Se si tratti d'alterazioni primarie o secondarie non è possibile, secondo Alzheimer decidere pel momento. Altrettanto dicasi delle lesioni dei *nuclei dei nervi cranici*, le quali, ad onta delle osservazioni di Westphal, Siemerling, Boedeker, Buzzard, Bottiger [1] e di quelle più recenti di Sciuti debbono essere fatto oggetto di nuovi studi.

Di grande interesse, ma estremamente oscuro e complicato appare ancora il problema delle lesioni del *midollo spinale* nella P. pr. Per quel che riguarda i lavori precedenti al 1904, oltre che nell'opera dell'Alzheimer, indicazioni bibliografiche, pressochè complete, possono essere trovate nelle memorie di Fürstner (63-67), e nella rivista di Joffroy e Leri (84).

Giustamente Alzheimer fa notare che il numero dei midolli spinali di para-

---

[1] Citati da Alzheimer.

litici da considerarsi come normali è andato restringendosi sempre più coll'applicazione sistematica di nuovi metodi d'indagine più perfetti che non fossero le semplici colorazioni col carminio o secondo il metodo di Weigert e le sue diverse modificazioni; i risultati degli studi fatti coi metodi di Marchi, di Nissl, di quelli per la dimostrazione delle « *Plasmazellen* », della nevroglia e delle neurofibrille, permettono di ritenere che in quasi tutti, se non in tutti i casi di paralisi, il midollo spinale è variamente alterato. Le lesioni consistono, in genere, in degenerazioni delle fibre mieliniche, proliferazioni della nevroglia ed infiltrazione delle guaine linfatiche, di solito dei cordoni laterali e posteriori, più raramente dei soli posteriori. Così Kinichi Naka (89), su 43 midolli spinali presi in esame ha trovato una volta affetti i cordoni laterali 6 i posteriori, 35 combinatamente i posteriori ed i laterali. In 1 un caso il midollo sembrava normale.

Lesioni delle cellule nervose furono osservate da vari AA.; secondo Alzheimer, in alcuni casi a decorso rapido, è comune la cosidetta alterazione acuta di Nissl: in altri casi però anche molto pregrediti non si osserva, che un aumento del pigmento intracellulare ed una trasformazione delle zolle cromatiche in granulazioni più piccole. Nei casi nei quali è affetta la via piramidale di un solo lato, nel corno anteriore corrispondente si osserva una proliferazione della nevroglia; altrettanto sembra accadere in casi molto antichi, nella sostanza grigia centrale ed all'intorno del canale centrale. Alzheimer ritiene, che non manchino inoltre alterazioni dei vasi ed infiltrazioni delle guaine linfatiche nella sostanza grigia midollare, ma che siano ordinariamente di scarso significato. Secondo Kiniki Naka (89) cellule nervose alterate si osservano specialmente nelle colonne di Clarke e nelle corna laterali. Sciuti ritiene che le lesioni delle cellule nervose si presentino in modo diffuso senza una speciale sistematizzazione e che i vari gruppi cellulari del corno anteriore siano variamente lesi secondo i casi e secondo il segmento del midollo; le cellule midollari sarebbero però di solito maggiormente alterate di quelle dei gangli. Le alterazioni dell'apparato fibrillare, secondo Sciuti, non differiscono da quelle osservabili nella corteccia; maggiori lesioni cellulari si riscontrano nel midollo, nei casi combinati con sclerosi dei cordoni posteriori.

Queste, in breve le lesioni, come dicono Joffroy e Leri, elementari del midollo; il punto più dibattuto della questione ed intorno al quale le opinioni degli A.A. sono più discordi, sta nel stabilire, se le alterazioni dei cordoni posteriori osservabili nei paralitici, siano da riferirsi a processi tabetici, oppure se esse, nel maggior numero dei paralitici, siano di natura puramente paralitica e non tabetica. Il problema più semplicemente e più anatomicamente potrebbe essere così posto: esistono differenze istologiche apprezzabili tra le affezioni dei cordoni posteriori dei paralitici e dei tabetici? Alzheimer ritiene, che tali differenze esistano, ma solo in un senso assai limitato e siano da riferirsi eminentemente al fatto, che nel midollo dei paralitici il processo morboso è di solito più recente ed in corso di sviluppo, mentre nella tabe è già passato allo stadio di cronicità e di data più o meno antica.

Tanto nella tabe, quanto nella paralisi, dice Alzheimer, si possono osservare alterazioni dei *gangli spinali* consistenti in: rimpicciolimento con intensa colorabilità dei corpi cellulari e del nucleo; sovraccumulo di pigmento, vacuolizzazione del protoplasma; fluidificazione e rarefazione delle zolle cromatiche: talvolta proliferazione delle cellule della capsula. Le alterazioni non sono ugualmente importanti ed esistono, sia nei casi di paralisi senza notevole alterazione

dei cordoni posteriori, sia nei casi di tabe e di paralisi molto progrediti. Tanto nelle alterazioni dei cordoni posteriori tabetiche, quanto nelle paralitiche, si riscontra spesso, in corrispondenza dei fasci lesi, un'ispessimento della pia meninge con infiltrazione di « *Plasmazellen* » e linfociti: forse negli ispesismenti tabetici della pia, l'infiltrazione è alquanto minore e la proliferazione connettivale più intensa; però anche in singoli casi recenti, di degenerazione paralitica dei cordoni posteriori, la pia meninge può essere pochissimo alterata. Infine, continua l'A., nei cordoni posteriori lesi, sia nella paralisi, sia nella tabe, esiste una proliferazione più o meno intensa della nevroglia. Alzheimer ne conclude, che « le differenze tra affezione paralitica e tabica non possono essere ricercate in « una sostanziale diversità delle alterazioni istologiche, ma in una compartecipa- « zione diversa dei sistemi di fibre dei cordoni posteriori e di altri territori « nervosi. La tabe e la paralisi, che hanno evidentemente per comune origine la « sifilide e con qualche riserva il medesimo periodo di incubazione, che possono « essere osservate in guisa affatto simile come forme precoci nei sifilitici eredi- « tari, non sono due malattie fondamentalmente diverse, ma rappresentano due « localizzazioni differenti del medesimo processo morboso. Non v'è alcuna ragione « quindi per opporsi al concetto secondo il quale la paralisi è una tabe del « cervello, la tabe una paralisi del midollo. (Möbius) ».

Alzheimer tuttavia non si crede autorizzato a negare del tutto l'esistenza di diversità tra le alterazioni dei cordoni posteriori tabetiche e paralitiche. Nei paralitici esse colpiscono irregolarmente le radici posteriori e le zone d'ingresso delle radici e con grande prevalenza i sistemi di fibre endogene, si associano spesso a lesioni dei cordoni laterali e sempre ad affezioni corticali, mostrano poca tendenza a progredire; solo raramente ammalano nei paralitici i nervi periferici e l'ottico. La tabe colpisce con molta maggiore estensione le radici e le zone d'ingresso delle radici, provoca, solo molto tardi, degenerazioni dei sistemi di fibre endogeni; le lesioni dei cordoni laterali sono pressochè estranee al processo tabetico; ad esso solo raramente si associa una paralisi, e quand'anche ciò avviene, è sempre dopo che le alterazioni dei cordoni posteriori si sono da lungo tempo stabilite.

In conclusione anche stando coll'Alzheimer ed accettando il suo modo di vedere la questione sopra enunciata, se le lesioni dei cordoni posteriori osservabili nei paralitici debbano essere considerate o no come un processo tabetico, non si può dire in alcun senso definitivamente risolta; essa dovrà essere fatto argomento di nuove, pazienti indagini, in base a molti casi sopratutto di tabe pura, ben studiati clinicamente in vita, i quali rappresentino stadi diversi, via via più gravi, del processo morboso.

Come un pregevole tentativo di questo senso possono essere considerate le ricerche di Schroeder (157) il quale, adottando i mezzi tecnici ed i criteri d'osservazione così vantaggiosamente usufruiti dall'Alzheimer e dal Nissl, potè riscontrare, oltre alla degenerazione di molte fibre mieliniche dei cordoni posteriori (metodo Marchi), in un caso di tabe inizialissima, una notevole infiltrazione costituita da « *Plasmazellen* », e linfociti dei vasi sanguigni della pia meninge nonchè della sostanza midollare; in quattro casi di tabe avanzata l'A. ha riscontrato pure un'infiltrazione dei vasi linfatici del midollo ma costituita in prevalenza da linfociti mentre le « *Plasmazellen* » erano scarse. Infine in un caso con atrofia del nervo ottico, le « *Plasmazellen* » abbondavano nel midollo, nel nervo ottico stesso, nel *Tractus Opticus*, nel ganglio genicolato esterno ed in prossimità dei

corpi quadrigemini; nella corteccia, sia del cervello, sia del cervelletto, non ne vennero riscontrate.

Complessivamente un reperto che, mentre da un lato conferma i concetti esposti dall'Alzheimer, tende dall'altro a dar fondamento all'idea, che anche nella tabe possono essere riscontrati i segni di un processo flogistico, che tale processo non si limiti ai cordoni posteriori, ma si estenda a tutto il midollo. Si tratta, ad ogni modo di lesioni flogistiche meno intense di quelle che si osservano nella corteccia, particolare questo, nel quale ha insistito anche Alzheimer, mirando a dimostrare che le degenerazioni delle fibre nervose del midollo spinale dei paralitici non possono essere considerate come secondarie alle alterazioni dei vasi. È vero, egli dice, che nelle affezioni midollari si tratta di lesioni di lunghi sistemi di fibre, le quali possono essere alterate in un punto qualsiasi del loro decorso e che le alterazioni flogistiche sarebbero molto più rilevanti se si potesse raccoglierle dall'intera lunghezza di una fibra in una sola sezione trasversa. Se le lesioni flogistiche, però, fossero la causa delle alterazioni del tessuto nervoso, si dovrebbe per lo meno aspettarsi che fossero più intense appunto ove il metodo di Marchi e la recente proliferazione di nevroglia dimostrano una maggiore, rapidamente progrediente, degenerazione di tessuto nervoso; ciò che in realtà non accade; infine la distribuzione stessa delle degenerazioni midollari, obbliga ad escludere le lesioni dei vasi come causa di quelle nervose. « Come si potrebbe « interpretare, l'esistenza di degenerazioni simmetriche limitate a circoscritti « sistemi, – per esempio, l'atrofia della *Virgola* di Schultze – con un'affezione « primaria dei vasi? Dovrebbero per lo meno presentarsi focolai di degenerazione « molto più irregolari ed asimmetrici ».

Come grandi sono le incertezze, che ancora esistono intorno alle interpretazioni delle lesioni dei cordoni posteriori, altrettanto manchevoli sono le nostre conoscenze circa le *alterazioni delle radici spinali, dei gangli, dei nervi periferici nella P. pr.* Alterazioni delle radici anteriori e posteriori sono state descritte da Hoche (76–77), secondo il quale l'affezione interesserebbe tanto le fibre nervose quanto il connettivo di sostegno. Joffroy, Rabaud (80-83) hanno pure constatato lesioni delle radici posteriori, ma non sempre, anzi secondo gli A.A., sarebbero molti i casi nei quali esse sono o sembrano integre. Klippel, (90-91), ha insistito nell'idea di un'atrofia semplice delle radici cervicali e lombari. Nageotte (121-122) ammette, che talvolta nella paralisi le radici restino integre, nel maggior numero dei casi però esisterebbe un processo di nevrite, una nevrite radicolare trasversa, come egli dice, che sarebbe il punto di partenza delle lesioni midollari (degenerazione dei cordoni posteriori) tanto nella paralisi, quanto nella tabe. Alzheimer non ha dedicato uno speciale paragrafo alle alterazioni delle radici spinali nella paralisi, ma il suo modo di vedere in proposito, è, si può dire, in gran parte incluso, in quanto egli dice, e che ho cercato più ampiamente possibile di riferire, sulle alterazioni del midollo. Secondo Sciuti, le lesioni delle radici consistono in rigonfiamenti moniliformi delle radici nervose, frammentazione della mielina, disintegrazione e scomparsa della cilindrasse.

In questi ultimi anni, specialmente dopo l'introduzione della tecnica dei metodi di Cajal e Bielschowsky è stata da vari autori rilevata la presenza nelle radici posteriori dei paralitici, di fibre nervose munite al loro estremo di rigonfiamenti, di varia forma e grandezza (fibre clavate). Formazioni consimili sono state osservate in gran numero anche nei gangli non solo dei paralitici, ma altresì

d'individui affetti da malattie diverse del midollo spinale e da quanto risulta dalla letteratura in proposito anche in soggetti esenti da malattie del sistema nervoso. Oltre alle fibre clavate nei gangli spinali dei paralitici, si presentano ancora molte cellule del cosidetto tipo « desgarrado », cellule fenestrate, arborizzazioni pericellulari ecc. [Sciuti (160), Rossi O. (150)]: tutte particolarità anche queste interessanti in sè, ma che non costituiscono punto uno speciale reperto della P. pr. Sulla presenza di tali tipi cellulari e di tali formazioni allo stato normale, sulla loro frequenza in rapporto ad alterazioni varie del midollo, sul loro significato in genere, sono state proposte interpretazioni diverse e vivo è ancora il dibattito tra gli A.A. Poichè il riferirne anche in succinto mi obbligherebbe a trattare questioni, le quali sembrano avere un rapporto affatto indiretto coll'anatomia patologica della P. pr., cosi parmi opportuno il limitarmi al brevissimo cenno fattone, rimandando il lettore, per la letteratura sull'argomento, alle pregevoli memorie di Nageotte, Levi (97-100), Bielschowsky (20), Rossi O. (150), a due miei brevi lavoretti pubblicati in questo stesso giornale (42-43).

Nei gangli spinali dei paralitici, oltre alle formazioni ricordate sono state descritte lesioni diverse delle cellule nervose e fenomeni di carattere infiammatorio a carico dei vasi, [Campell (32), Marchand (107), Buvat (28)]. Ho già riferito (Vedi p. 100), quanto ne dice Alzheimer. Sciuti ritiene, che le alterazioni dei gangli spinali nella P. pr. non differiscano da quelle che si osservano nella corteccia, ma che siano molto meno gravi; le cellule normali sarebbero molto più numerose; in alcune di esse la sola alterazione rilevabile consisterebbe in fenomeni ora d'ipo- ora d'ipercolorazione: il nucleo presenterebbe il cosidetto fenomeno dell'inversione della tingibilità. In complesso si tratta di osservazioni relativamente troppo scarse per trarne criteri d'indole generale, ed è da augurarsi, che, anche per quel che riguarda i gangli spinali, vengano intraprese nuove e più precisi indagini.

Altrettanto dicasi delle alterazioni dei nervi periferici a proposito delle quali siamo rimasti nell'incertezza nella quale ci avevano lasciato le osservazioni di Bewan Levis, (16), Hoche, (76-77), Pick, Fürstner (63-66), Bianchi (17), Cristiani (39), d'Abundo (1), Klippel (92-93), Colella (37). In base ad esse infatti non è stato possibile decidere ancora se le lesioni dei nervi nella paralisi rappresentino una localizzazione primitiva o secondaria della malattia, una manifestazione propria della paralisi od un reperto dovuto a processi affatto accidentali. « Per esempio, dice il Tanzi (169), i casi di Bianchi si riferiscono al nervo vago, « e l'atrofia delle fibre è dovuta a degenerazione primaria; la morte era avvenuta « per una forma di polmonite simile a quella che si produce sperimentalmente « recidendo il vago. In sei casi di Colella la nevrite parenchimatosa aveva colpito « rami motori e rami sensitivi alla rinfusa, con una intensità che cresceva in « direzione distale. Questo reperto è piuttosto comune negli stati di marasmo e « per ciò non ha un significato particolare in rapporto al meccanismo della paralisi « progressiva ».

Secondo le osservazioni di Sciuti tuttavia, si dovrebbe ritenere, che i nervi periferici ammalino piuttosto di frequente durante il decorso della paralisi progressiva. L'A. crede che l'atrofia sia di solito parenchimale, rara l'atrofia semplice, meno rara la degenerazione periassile segmentaria. Dalla sproporzione tra gravità delle lesioni nei nervi e nelle cellule spinali, l'A. deduce, che la nevrite dei paralitici è verosimilmente primitiva. Egli non esclude però che vi siano fibre degenerate in seguito a lesioni cellulari. La lesione dei nervi s'inizierebbe col rigonfiamento del cilindrassi e l'allontanamento delle neurofibrille tra di loro, imme-

diatamente dopo, e qualche volta contemporaneamente, si presenterebbero alterazioni della guaina mielinica. In seguito, dice Sciuti, le fibrille fanno notare dei rigonfiamenti a rosario e dopo avviene lo spezzettamento di esse; qualche volta si osserverebbe nel cilindrasse una specie di conglutinazione tra le neurofibrille ed uno stato di atrofia.

Nei paralitici progressivi sono state descritte anche lesioni diverse del sistema simpatico. Secondo Laignel-Levastine (95) le alterazioni interesserebbero tanto il tessuto di sostegno, quanto le cellule nervose; la trama connettivo-vascolare dapprima sarebbe affetta da processi infiammatori, presenterebbe poi fatti di retrazione e di sclerosi; le cellule nervose sarebbero di solito colpite da processi di atrofia e da degenerazione pigmentaria. Anche Cazeneuve (33) ritiene che « nella paralisi generale, il gran simpatico partecipi alle lesioni diffuse dell'affe- « zione », egli pensa che nelle forme rapide « la violenta reazione parenchimale « si traduca in una disintegrazione acuta mortale delle cellule simpatiche, la « reazione interstiziale in una proliferazione connettiva con immigrazione per dia- « pedesi nel ganglio di molte cellule rotonde. Nelle forme croniche le lesioni « cellulari simpatiche, sono degenerate ed atrofiche e tendono lentamente verso « la degenerazione pigmentaria; le interstiziali invece, verso la sclerosi adulta « del ganglio ».

Mancano in proposito, per quanto me ne risulti, più recenti ricerche.

d) Alterazioni di altri organi. — Come abbiamo visto nel I capitolo della presente rivista, le autopsie dei paralitici, dimostrano come nel decorso della paralisi oltre al sistema nervoso ammalino anche altri organi indipendentemente da forme intercorrenti; le lesioni dei vasi riscontrate anche in casi di paralisi giovanile (vedi cap. I.) ne sono la miglior prova: le moderne ricerche tendono anzi, come già dissi, a dar fondamento all'idea che la P. pr. sia una malattia primaria di tutto l'organismo, nella quale le alterazioni del sistema nervoso non rappresenterebbero, che una delle diverse localizzazioni del processo. Appare quindi giustificato il domandarsi se l'indagine istopatologica dei vari organi dei paralitici sia giunta a dimostrarvi alterazioni, le quali possano essere ritenute, almeno sino ad un certo punto, come caratteristiche della paralisi. Una precisa risposta a tale quesito, come dice l'Alzheimer, è ancora riserbata all'avvenire; solo future ricerche eseguite su materiale molto vasto e ben scelto, condotte a termine con grande rigorosità di metodi e di tecnica, potranno dirci « se all'in- « fuori dei sistema nervoso esistano alterazioni paralitiche specifiche ». Conviene tuttavia ricordare qui come Straub (164) abbia cercato di dimostrare, che le lesioni dei grossi vasi nella P. pr. differiscono dalla comune arteriosclerosi per avvicinarsi al tipo dell'endoarterite sifilitica; Alzheimer ritiene pure, che verosimilmente si potrà giungere « a distinguere, dall'arterio-sclerosi a carattere distruttivo, altre « forme di affezione vasale con minor tendenza a lesioni regressive e con più « stretta relazione colla sifilide ». Gli sembra tuttavia indubbio che anche nella paralisi si presentino arterio-sclerosi deformanti contraddistinte da tendenza ad indurimento del tessuto.

Circa le alterazioni della milza, dei reni, del fegato nella P. pr., sono da richiamare le osservazioni di Klippel (90-91), il quale, indipendentemente da malattie pregresse od intercorrenti, ha osservato, in tali organi, dilatazione dei vasi, emorragie capillari, residui pigmentari e di conseguenza piccoli focolai di

atrofia nel parenchima proprio degli organi. Alzheimer, oltre a confermare l'esistenza di tali focolai, specialmente nei reni e nel fegato, ha rilevato ancora nelle vicinanze dei capillari della milza, del fegato, dei reni dei paralitici, la presenza di « *Plasmazellen* » e di linfociti; egli stesso però ha creduto di non pronunciarsi circa il significato che tale reperto potrebbe avere in rapporto alla paralisi.

VI. Natura dei processi paralitici.

Passate in rassegna le alterazioni diverse, che si presentano nel sistema nervoso e negli altri organi dei paralitici progressivi si presenta naturale la questione, se le nuove cognizioni istopatologiche acquisite in materia, siano valse a chiarire od a modificare le nostre idee sulla natura, sull'intima essenza direi, delle alterazioni stesse.

Secondo il più antico modo di vedere dice Alzheimer, il punto di partenza, l'inizio dei processi paralitici avrebbe dovuto consistere nelle lesioni delle membrane molli cerebrali; la paralisi veniva ad essere intesa in questa guisa quasi come una meningite cronica. Una tale dottrina non ha più oggigiorno sostenitori. In casi recenti le alterazioni della pia infatti possono essere così poco notevoli e quella della corteccia così gravi e profonde da far escludere ogni rapporto, da causa ad effetto, tra le une e le altre. Secondo Alzheimer le alterazioni delle meningi vanno verosimilmente di pari passo con quelle della corteccia, possono essere lievi nei casi nei quali la lesione cerebrale è già notevole, sono sempre però importanti quando l'atrofia del tessuto nervoso è grave.

Poichè tuttavia al presente si può ritenere per dimostrato, che gl'ispessimenti della pia non sono semplicemente iperplastici, ma dovuti in gran parte a proliferazioni dei vasi ed a fenomeni infiltrativi, è lecito domandare, se per caso le alterazioni meningee non possano finire con l'influire sui processi corticali e sul modo di manifestarsi della malattia. L'A. crede si debba escludere anche questa supposizione: « sotto una pia molto ispessita, egli dice, giace sempre una cor-
« teccia molto atrofica. Le circonvoluzioni però non appaiono compresse ma
« come incluse nella pia infiltrata. Si deve quindi ritenere, che le proliferazioni
« piali, ad onta del loro carattere infiltrativo, vengano provocate dall'atrofia della
« corteccia ».

Altri AA. avevano sostenuto, che l'inizio dei processi paralitici fosse da ricercarsi in una proliferazione primitiva del tessuto di sostegno; quest'ipotesi però è già stata scartata da Weigert il quale ha cercato di dimostrare, che la proliferazione della nevroglia è un fenomeno secondario, il quale si manifesta contemporaneamente o dopo la distruzione del tessuto nervoso.

Nelle pagine precedenti abbiamo già avuto occasione di rilevare come non possa essere neppure accettato il concetto, che tenderebbe a far della paralisi progressiva una malattia sistematica, una degenerazione di certi sistemi di fibre. In quest'ordine d'idee, Alzheimer stesso, però, non crede si debba essere tuttavia troppi assoluti; sta di fatto che almeno nella maggioranza dei casi, le alterazioni della paralisi sono distribuite secondo un ordine topografico, il quale si ripete con una certa costanza. Nella corteccia p. es. le alterazioni vasali in media sono più notevoli nella sostanza bianca; le circonvoluzioni centrali, tra le altre vicine gravemente lese, si distinguono spesso, come isolate, per le loro relativamente scarse alterazioni; il grado di compartecipazione al processo dei lobi occipitali

è, ancor più di sovente, molto piccolo; in alcuni preparati certi strati cellulari sembrano più gravemente colpiti degli altri; nel midollo spinale infine le alterazioni si limitano spesso a determinati sistemi di fibre. Pur rigettando quindi la teoria, la quale considera la paralisi progressiva come una malattia sistematica in i tretto senso, si può ammettere coll' Alzheimer che « l'ordinamento del tessuto nervoso non sia senza significato per la diffusione dei processi paralitici ».

Una maggiore considerazione merita la teoria secondo la quale la paralisi è un'infiammazione, la quale si origina dall'apparato vasale ed induce poi di conseguenza l'alterarsi progressivo della sostanza nervosa propriamente detta. Questa teoria già antica, la quale, come dice il Tanzi, « ha inspirato le denominazioni « di periencefalite, di meningo-encefalite, di periencefalite diffusa cronica », è stata risposta in onore ultimamente, come abbiamo visto, sopratutto dal Nissl, il quale già prima l'aveva abbandonata. Mentre però l'antico concetto, che la paralisi fosse un processo infiammatorio, si basava eminentemente sul reperto anatomo-patologico di stati terminali e su lesioni, sia pur delle meningi e dei vasi, ma che potevano essere anche intese come secondarie a malattie intercorrenti od a stati di marasma, la rinnovata teoria infiammatoria parte dai risultati dell'esame istopatologico rigoroso di molti casi di paralisi e dal loro confronto con molti altri di psicosi diverse, muove dalla ripetuta osservazione dell' esistenza, non solo nel cervello, ma anche nelle altre parti del sistema nervoso e forse in altri organi, di proliferazioni delle pareti vasali, neoformazioni di vasi, comparsa di infiltrati ricchi di « *Plasmazellen* » e di linfociti, la cui origine sanguigna, se non è dimostrata in modo assoluto, può esser considerata come molto probabile. Quali dubbi e quali discussioni possano essere sollevate, quale riserve debbano essere fatte in merito a questo concetto un po' particolare d'infiammazione, ho già esposto precedentemente.

D'altra parte anche Alzheimer, come Nissl, ha creduto di esprimersi molto prudentemente in merito a tale questione: « in ogni caso, dice Alzheimer, le alterazioni dei tessuti che troviamo nella paralisi, rappresentano un processo infiammatorio speciale, distinto nella sua essenza da altre infiammazioni della corteccia ». Lo stesso Nissl non ha creduto d'insistere nell'idea che le alterazioni primitive sian proprio quelle dei vasi sanguigni: « infruttifera mi sembra, dice « l'A., la discussione su ciò, se le infiltrazioni dell' apparato vasale, inizino « l'affezione paralitica. Sino a quando noi non conosceremo la causa dell'immi- « grazione degli elementi mononucleati dal sangue e della loro trasformazione « in « *Plasmazellen* », non ha il minimo scopo il discutere se la formazione dei « manicotti cellulari perivasali sia primaria o provocata secondariamente dalla « lesione del tessuto, oppure se la medesima causa nociva determini contempo- « raneamente con la lesione del tessuto anche i fenomeni essudativi.... Io vorrei « sopratutto richiamare l'attenzione sul fatto, che occasionalmente noi c'incontriamo « in casi di paralisi classica, nei quali le « *Plasmazellen* » ed i linfociti, infiltrano « le guaine avventiziali, sono, contrariamente alla maggioranza delle paralisi, « straordinariamente scarsi ».

Colle parole del Nissl concorda perfettamente la conclusione sull'argomento dell'Alzheimer: « Secondo i nostri reperti le alterazioni anatomiche della para- « lisi progressiva non possono essere semplicemente interpretate con un'infiam- « mazione originatasi dal sistema vasale. Si deve piuttosto ammettere che il tessuto « nervoso degeneri indipendentemente dall'affezione vasale. Il fatto più essenziale « della paralisi è la lesione e la morte del parenchima; all'affezione del paren-

« chima si accompagnano fenomeni flogistici dell'apparato vasale, i quali raggiun-
« gono la loro maggiore espressione nella corteccia cerebrale ».

La rinnovata dottrina infiammatoria non viene a trovarsi così in contradizione, anzi sembra quasi fino ad un certo punto completare, quella che sino a pochi anni or sono era la più accettata dai psichiatri e che considerava la paralisi come un processo tossico-degenerativo, il quale colpisce primitivamente gli elementi nervosi.

La seconda parte del grande lavoro di Alzheimer è dedicata alla diagnosi differenziale istopatologica tra P. pr. ed altre malattie mentali. Sembrami opportuno tralasciare per ora il riassunto critico di un tale capitolo ripromettendomi di farlo dopo aver esposto in altra rivista sintetica quanto si conosce circa l'anatomia patologica delle altre psicosi.

Milano, Dicembre 1909.

BIBLIOGRAFIA.

1. Abundo (d') G. — Paralisi generale progressiva. - L'andatura ed i riflessi rotulei studiati in rapporto colle lesioni degli sciatici ecc. — Estratto dalla « *Psichiatria* », Anno V, 1887.
2. Achúcarro N. — Sur la formation des cellules à bâtonnet et d'autres élements similaires dans le système nerveux central. — *Travaux Lab. rech. biol.* — Madrid T. VI, f. 3, Agosto 1908.
3. » — Zur Kenntniss der pathologischen Histologie des Zentralnervensystems bei Tollwut. — *Hist. u. Histopath. Arb.* Bd. III, H. 1, 1909.
4. Agostini. — Contributo alla fine anatomia dei centri nervosi nella demenza precoce. — *Bollett. dell'Istituto Umbro di Scienze e Lettere.* Anno I, N. 1, luglio 1906.
5. Agostini e Rossi. — Sulle alterazioni della sostanza reticolo-fibrillare delle cellule nervose in alcune malattie mentali. — *Annali manicomio Perugia,* Anno I, f. I-II, 1907.
6. » — Alcune considerazioni sopra il significato delle cosidette cellule a bastoncello. *Ibidem.*
7. Almküist. — Ueber die Emigrationsfähigkeit der Lymphocyten. — *Virchows Arch.* Bd. 169 H. I, 1902.
8. Alzheimer. — Beitrag zur pathologischen Anatomie der Hirnrinde und zur anatomischen Grundlage einiger Psychosen. — *Monats. f. Psych. u. Neur.,* Bd. II, p. 93.
9. » — Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. — *Hist. u. Histopath. Arb.,* Bd. I, 1904.
10. Anglade et Latreille. — Les lésions du cervelet dans la paralysie générale. — *Encephal,* N. 10. 1907.
11. Baumgarten. — Ueber die Herkunft der in Entzündungsherden auftretenden Lymphkörperchenartige Elemente. — *Zentralbl. f. allg. Pathol.,* 1890.
12. » — Die Rolle der fixen Zellen in der Entzündung. — *Berl. Klin. Voch..* S. 857, 1900.
13. Ballet et Laignel-Levastine. — Lesions des neurofibrilles dans la paralysie générale. — *Arch. de Neurol.,* pag. 162, 1904.
14. Behr. H. — Bedeutung der Plasmazellen für die Histopathologie der progressiven Paralyse. — *Allg. Zeitschr. f. Psych.* Bd. LXVI. H. 3-4, 1909.
15. Benigni. — *Rivista di Patologia nervosa mentale.* Luglio, 1907.
16. Bewan Lewis. — *Revue de Haim.,* 1875. Citato da Joffroy e Leri.

17. Bianchi L. — Lésions des nerfs périphériques dans la paralysie générale. — *Congrès de Pavia*, 1887. Citato da J. e L. e da Tanzi.
18. » — *Trattato di Psichiatria.* Pasquale Napoli.
19. Bielschowski u. Brodmann. — Zur feineren Histologie und Histopathologie der Grosshirnrinde, mit besonderer Berücksichtigung der Dementia paralytica, Dementia senilis und Idiotie. — *Journ f. Psychol. u. Neurol.*, Bd. V, 1905.
20. Bielschowsky — Ueber den Bau der Spinalganglien unter normalen u. pathologischen Verhältnissen. — *Ibidem*, 1908.
21. Borda J. — Paralysie générale progressive: contribution à l'étude de son anatomie et de son histologie pathologique. — *Rev. d. l. Soc. Med. Argentina.* Novembre, Dicembre 1905 (*Semaine Médicale*, N. 22, 1906).
22. Borst. — Neue Experimente zur Frage der Regenerationsfähigkeit des Gehirns. — *Zieglers Beiträge.* Bd. 36, H. 1, 1904.
23. Bravetta. — Sopra alcune alterazioni degli elementi nervosi nella demenza paralitica. — *Boll. Soc. Med. Chir.* Pavia, N. 4, 1909.
24. Bucelski. — *Mendel XI.* pag. 441. Citato da Schultze.
25. Buck (de). — Les cellules plasmatiques de la paralysie générale. *Journ. de Neurol.*, Année 10, N. 6, 1905.
26. Buder. — Einseitige Grosshirnatrophie mit gekreuzter Kleinhirnatrophie bei einem Fall von progressiver Paralyse mit Herderscheinung. — *Allg. Zeitschr. f. Psych.*, Bd. LX, N. 4, 1905.
27. Buder. — Progressive Paralyse und Sklerose der Aorta. — *Württ. Medic. Corresp.* Bd. 1908. Citato da Matusch.
28. Buvat. — Observation de tabes et de paralysie générale avec autopsie. — *Revue de Psichiatrie.*, pag. 218, 1902, Citato da J. e L.
29. Cajal. — Quelques antécédents ignorés sur les Plasmazellen. — *Anat. Anz.* Bd. 28, 1906.
30. » — Note sur la dégénération traumatique des fibres nerveuses du cervelet et du cerveau. — *Trav. Lab. rech. Biol.* F. 3, 1907.
31. » — Notas preventivas sobre la degeneracion y regeneracion de las vias nerviosas centrales. — *Ibidem.* F. 4, 1906.
32. Campbell. — Contribution à l'anatomie pathologique des altérations nevromusculaires dans la paralysie générale. — *Journal of mental science*, aprile 1894. Citato da J. e L.
33. Cazeneuve. — La cellule sympathique à l'état normal et dans la paralysie générale. — *Thèse.* Bordeaux, 1903. Citato da J. e L.
34. Cerletti. — Sopra alcuni rapporti tra le « cellule a bastoncello » *(Stäbchenzellen)* e gli elementi nervosi nella paralisi progressiva. *Riv. Sperim. Fren.*, Vol. XXXI, III–IV, 1905.
35. » — Le recenti ricerche sull'anatomia patologica della paralisi progressiva. — *Jbidem.* Vol. XXXII–XXXIII, 1906–1907.
36. » — Ricerche sperimentali sull'origine dei plasmatociti. — *Rend. R. Acc. Lincei.* Roma, Vol. XVI, 1907.
37. Colella. — Le alterazioni dei nervi periferici nella paralisi progressiva in rapporto con i loro nuclei ventrali di origine. — *Ann. Nevrol.*, 1891.
38. Cramer. — Pathologische Anatomie der Psychosen. — In: *Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems. h. v. Flatau, Jacobson, Minor.*, Bd. II, Berlino, 1904.
39. Cristiani. — Citato da Joffroy e Leri.
40. Da Fano. — Sul processo di guarigione delle ferite asettiche del cervello. — *Boll. Soc. Med. Chir.*, Pavia, 1906.
41. » — Osservazioni sulla fine struttura della nevroglia. — *Ricerche Labor. Anat. norm. d. R. Univ. Roma e altri Lab. biol.* Vol. XII, f. 2–3, 1906.
42. » — A proposito delle nuove dottrine sulle modificazioni della struttura dei gangli spinali nella tabe. *Boll. Soc. med. chir.* Pavia, 1907.
43. » — Intorno ad una particolare alterazione delle cellule dei gangli spinali umani. — L'*Ospedale Maggiore*, Ann. II, 1907.
44. » — Ueber die feinen Strukturveränderungen der motorischen Kernzellen infolge verschiedenartiger Verletzungen der zugehörigen Nerven. — *Zieglers Beiträge*, Bd. 44, S. 495, 1908.

45. Da Fano. — Studien über die Veränderungen in Thalamus opticus bei Defektpsychosen. — *Monats. F. Psych. u. Neurol.*, Bd. XXVI, 1909.
46. » — Zelluläre Analyse der Geschwulstimmunitätreactionen. — *Zeitschr. f. Immunitätforschung*, 1910.
47. Dagonet. — La persistance des neurofibrilles dans la paralysie générale. — *Annales médico psych.*, 1905.
48. » — La nevroglie dans la paralysie générale. — *Revue de Psych.*, pg. 309, Luglio 1908. (*Rev. Neurol.* N. 23, 1908).
49. Degenkolb. — Beiträge zur pathologischen Anatomie der kleinen Hirngefässe. — *Zeitsch. f. Psychiatrie*, Bd. 59.
50. Dietz. — Weitere Beiträge zur Frage der secundären konzentrischen Hyperostose am Schädel. — *Inaug. Dissert. Würzburg*, 1908. Citato da Matusch.
51. Dupré. — Psychopathies organiques. — *Traité de pathologie mentale.* C. Ballet., Paris Doin, 1903.
52. Dupré M. — Stäbchenzellen bei progressiver Paralyse. — *Inaugural Dissertation*, Rostock, 1908.
53. Elminger. — Beiträge zur Kenntniss der Gefässveränderungen in der Gehirnrinde bei Psychosen. — *Arch. f. Psych.*, Bd. 42, 1909.
54. Else v. der Leyen. — Ueber Plasmazellen in pathologisch veränderten Geweben. *Inaug. Diss.* Halle a. S., 1901. C. da Veratti.
55. Entres. — Uber die Hirngewichtverhältnisse bei der progressiven Paralyse. — *Inaug. Dissert. Würzburg.* C. da Matusch.
56. Farrar B. Clarence. — On the Phenomena of repair in the cerebral cortex. — *Hist. und. Histopath. Arb.* Bd. II, 1908.
57. Fischer O. — Uber die Herkunft der Lymphozyten in den ersten Stadien der Entzündung. — *Ziegler's Beiträge*, Bd. 45, H. III, 1909.
58. Flatau, Jacobsohn, Minor. — Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems. — Berlino, 1904.
59. Foà. — Sulla produzione cellulare nell'infiammazione ed altri processi analoghi con particolare riguardo alla formazione delle plasmacellule. — *Memoria R. Acc. delle Scienze* Torino, S. II, T. 52, 1902.
60. » — Sul midollo delle ossa dei colombi nella guarigione delle ferite. — *Giorn. R. Acc. Med.*, Torino, 1903.
61. » — Tendovaginite e tubercolosi della pelle. — *Arch. per le scienze Mediche.* Vol. XXVIII, 1904.
62. Forster. — Experimentelle Beiträge zur Lehre der Phagozythose der Hirnrindenelemente. — *Histol. u. histopath. Arb.* Bd. II, 1908.
63. Fürstner. — Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der progressiven Paralyse, insbesondere über die Veränderungen des Rückemmarkes und der peripheren Nerven. — *Arch. f. Psych.* Bd. 24.
64. » — Ueber die spinalen Veränderungen bei der progressiven Paralyse. — *Arch. f. Psych.* Bd. 33.
65. » — Ueber periphere Neuritis bei progressiver Paralyse. — *Neurol. Zentralbl.*, 10.
66. » — Zur Pathologie der progressiven Paralyse. — *Monats. f. Psych. u. Neurol.*, 1902.
67. » — Gibt es eine Pseudoparalyse? — *Zentralbl. f. Nervenheilk*, 1902.
68. Gayet et Cannac. — Anatomie pathologique makroscopique de la paral. générale. — *Bull. soc. de Med. du Nord*, 1908-1909.
69. Giannuli. — Peculiare reperto istopatologico in un demente paralitico. — *Policlinico. Sez. Med.*, Febbraio, 1905.
70. Gierlich und Herxheimer. — Studien über die Neurofibrillen im Zentralnervensystem. — Wiesbaden 1907.
71. Greco F. (del). — Sulle alterazioni delle pie meningi cerebrali negli alienati. — *Riv. sper. di Freniatria.* Vol. XVII, 1890.
72. Havet. Des lésions vasculaires du cerveau dans la paralysie générale. — *Bull. de l'Académie royale de médecine de Belgique.* 1902.
73. Havet ed Boeckmans. — Nouvelle contribution à l'étude des lésions vasculaires du cerveau des paralytiques genéraux. — *Bull. de la Soc. de med. ment. de Belgique.* 1903.

74. HELD. — Zur weiteren Kenntniss der Neuroglia des Menschen — *79 Versamm. d. Naturfoscher u. Aerzte.* Dresden, 15-21 sett. 1907. Rif. *Folia Neuro-biol.*, B. I, N. 2, 1908.
75. HIRSCHFELD. — Sind die Lympocyten amoeboider Bewegung fähig? — *Berl. Klin. Woch.*, N. 40, 1901.
76. HOCHE. — Contribution à l'étude de l'état anatomique des racines medullaires dans la paralysie générale, 1891. Citato da J. e L.
77. » — Atrophies musculaires dégénératives dans la paralysie générale. — *Neurol. Zentralbl.*, 1894.
78. JOAUSSENS. — Iets over de beteekenis van plasmacellen by het patho-histologisch onderzoek van het cerebrum. — *Psychiatr. en Neurologische Bladen* N. 3, 1908. *Folia Neurobiol.*, N. 31, 1908.
79. JELGERSMA. — Altérations histologiques du système nerveux dans la Paral. générale. — *Psych. Neurol. Bladen.* f. 2, 1906, *Revue Neurol.*, 1907, p. 673.
80. JOFFROY. — Rapports du tabes et de la paralysie générale, — *Soc. méd. des hôp.* 1892.
81. » — Sur les formes spinales de la paralysie générale. — *Journal de méd. et de chir. pratique.* Aprile 1894.
82. » — De la paralysie générale à forme tabétique. — *Iconogr. de la Salpêtrière.*, 1895.
83. JOFFROY e RABAUD. — Un cas de paralysie générale juvénile avec lésions tabétiformes des cordons postérieurs. — *Arch. de neurol.* 1898.
84. JOFFROY et LERI. — L'Histologie de la paralysie générale. — L'*Encéphale*, N. 6, 8, 12, 1907, N. 4, 1908.
85. JUNIUS u. ARNDT. — Beitrag zur Statistik, Aetiologie, Symptomatologie und pathologischen Anatomie der progressiven Paralyse. — *Arch. f. Psych.*, Bd. 44, S. 249, 493, 971. 1908.
86. KAES. — Ueber den Markfasergehalt der Hirnrinde bei pathologischen Gehirnen. — *Deutsche medizin. Wochensch.*, 1900.
87. » — Rindebreite und Markfaserschwund bei allgemeiner Paralyse. — *Wiener medizin. Wochensch.*, 1900.
88. » — Zur pathologischen Anatomie der Dementia paralytica. — *Monats. für. Psych.* 1902.
89. KINICHI NAKA. — Rückenmarksbefunde bei progressiver Paralyse. — *Arch. f. Psych.*, Bd. 40, p. 900.
90. KLIPPEL. — Les paralysies générales progressives. — Paris, 1898. Citato da Alzheimer.
91. » — Histologie de la paralysie générale. — Bruxelles, 1903.
92. » — Des pseudo-paralysies générales névritiques. — *Gaz. hebd de méd. et chir.*, 1893.
93. » — Lésions de la moelle, des nerfs spinaux dans la paralysie générale. — *Revue de Psych.*, ottobre 1904.
94. LADAME CH. — Quelques considérations sur la syphilis cérébrale diffuse, — *Encéphale*, N. 10, 1907.
95. LAIGUEL-LEVASTINE. — Histologie du plexus solaire chez les paralytiques. *Congrès de Bruxelles* 1903. Citato da J. e L.
96. LEVADITI. — Ueber Phagocitose. — *Handbuch der Technik und Methodik d. Immunitätforschnng.* Bd. II, p. 279, 1909.
97. LEVI E. — Ricerche comparative sui gangli cerebrospinali. *Atti Soc. Ital. Pat. IV Riun.*, Pavia, 1906.
98. » — Di alcuni problemi riguardanti la struttura del sistema nervoso. — *Archivio di Fisiologia IV*, 1907.
99. » — Struttura ed istogenesi dei gangli cerebrospinali nei Mammiferi. — *Anat. Anzeiger.* Bd. 80, N. 7-8, 1907.
100. » — Intorno alla cosidetta rigenerazione collaterale, etc. — *Monitore Zoologico Ital.* A. 18, N. 4, 1907.
101. LISSAUER. — Sehhügelveränderungen bei progressiver Paralyse. — *Deutsche med. Wochenschr.*, N. 26, 1890.
102. LUCÀCZ. — Zur Pathologie der progressiven Paralyse. — *Allg. Zeitschr. für. Psych.* Bd. 63, 1906.

103. MAHAIM. — De l'importance des lésions vasculaires dans l'anatomie pathologique de la paralysie générale et d'autres psychoses. — *Bull. de l'Acc. de méd. de Belgique,* 1901.
104. » — L'importance diagnostique des lésions vasculaires dans la paralysie générale. — *Ibidem.*, 1902.
105. MARCHAND F. — Der Prozess der Wundheilung. — *Deutsche Chirurgie.* Bd. 16, 1901.
106. MARCHAND F. — Untersuchungen über die Herkunft der Körnchenzellen des Zentralnervensystems. — *Zieglers Beiträge,* Bd. 45, H. 1, 1909.
107. MARCHAND — Lesions des ganglions rachidiens dans la paralysie générale. — *Soc. Anatom.*, 1902.
108. MARCHAND — *Comp. rend. de la soc. de Biol.*, P. 57, 1906.
109. MAXIMOW. — Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. — *Zieglers Beiträge Supplementband,* V, 1902.
110. » — Ueber die Zellformen des lockeren Bindegewebes. — *Arch. f. mikrosk. Anat.*, Bd. 67, 1906.
111. MARSCHALKÒ. — Ueber die sogenannten Plasmazellen; ein Beitrag zur Kenntniss der entzündlichen Infiltrationszellen. — *Arch. f. Dermat. u. Shyph.*, Bd. 30. 1895.
112. MARINESCO. — Vorläufige Mitteilungen über die Veränderungen in den Neurofibrillen bei der progressiven Paralyse. — *Neurol. Zentralbl.* N. 5, 1906.
113. MATUSCH. — Organische Psychosen. — *Allg. Zeitschr. f. Psych.* Literaturheft zur. Bd. LXVI, 1909.
114. MEYER A. — Ueber Faserschwund in der Grosshirnrinde. — *Arch. f. Psych.*, 21.
115. MEYER E. — Zur pathologischen Anatomie der Dementia paralytica. — *Psychiatr. Neurol. Wochenschr.*, 34, 1905.
116. » — Klinisch-anatomische Beiträge zur Kenntniss der progressiven Paralyse und der Lues cerebro-spinalis mit besonderer Berücksichtigung der Rückenmarksveränderungen. — *Arch. f. Psych.* Bd. 43, 1908.
117. MEYER H. — Zur Frage der secundären konzentrischen Hiperostose der Schädeldachknochen bei Volumensabnahme des Hirns. — *Inaug. Dissert. Würzburg.*, 1908 Citato da Matusch.
118. MONGERI. — Contribution à l'étude de l'étiologie de la paralysie progressive. — *Centralbl. für Nervenheilkunde und Psychiatrie.* Marzo, 1906.
119. MORIJASU RENKICHI. — Das Verhalten der Fibrillen bei progressiver Paralyse. — *Arch. f. Psych.* Bd. 43, 1908.
120. MOTT. — Histological Observations on the changes in the nervous system in Trypanosome infections. — *Arch. of Neurology,* V. III, 1907.
121. NAGEOTTE. — *Thèse,* 1893.
122. » Etude sur la meningo-myélite dans les tabes, la paralysie générale et la syphilis spinale. — *Arch. de Neurol.* Ottobre 1895.
123. » Pathogénie du tabes dorsal. — *Presse médic.*, 1902 et 1903.
124. NÄCKE. — Vergleichung der Hirnoberfläche von Paralytikern mit der von Geistesgesunden. — *Allg. Zeitschr. f. Psych.* Bd. 65, H. 6, 1909.
125. NISSL. — Die Diagnose der progressiven Paralyse. — *Neurol. Zentralbl.*, 21, 1899.
126. » Ueber einige Beziehungen zwischen Nervenzellenerkrankung und gliösen Erscheinungen bei verschiedenen Psychosen. — *Arch. f. Psych.* Bd. 32, 1902.
127. » — Zur Histopathologie der paralytischen Rindenerkrankung. — *Hist. u. Histopath. Arb.* Bd. 1, 1904.
128. OBERSTEINER. — Die progressive allgemeine Paralyse. — *Wien. u. Leipzig.* 1908.
129. O' BRIEN. — *Amer. Journal of Insanity,* Luglio 1908. Citato da Robertson.
130. OPPENHEIM O. — Plasmazellenbefunde im Rückenmark bei progressiver Paralyse. — *Arch. f. Psych.* Bd. 44, H. 3, 1908.
131. OSSIPOFF N. — Cellules plasmatiques dans la Paralysie générale. — *X Congresso dei medici Russi.* Mosca, 25 Aprile-2 Maggio 1907. *Revue Neurol.* N. 4, 1908.

132. PAVLEKOVIC-KAPOLNA. — La paralysie générale peut-elle être distinguée anatomiquement de la Syphilis cérébrale diffuse? — *Thèse*. Lausanne, 1903.
133. PAPPENHEIM. — *Folia Haematol. IV Jahrg*, suppl. Heft, 1, 1907.
133.bis PERUSINI. — Ueber besondere Abbauzellen des Zentralnervensystems. — *Folia Neuro-biologica*. Bd. I, 1908.
134. PILCZ. — Beiträge zur Lehre von der progressiven Paralyse. — *Jahrbücher für Psych. und Neurol.* Bd. 25, 1905.
135. RABAUD. — *Thèse*. 1898. Citato da J. e L.
136. RAECKE. — Die Gliaveränderungen im Kleinhirn bei der progressiven Paralyse. — *Archiv. für. Psych.* Bd. 34, 1901.
137. » — Einiges über die Veränderungen im Kleinhirn uud Hirnstamm bei Paralyse. — *Zeitschr. f. Psych.* Bd. 57, S. 591, 1901.
138. REICHARDT. — Ueber das Gewicht. des menschlichen Kleinhirnes im gesunden und kranken Zustande. — *Allg. Zeitsch. f. Psych.* II, 63, 1908.
139. RHEINDORF. — Zur Plasmazellenfrage bei der progressiven allgemeinen Paralyse. — *Virchows Arch.*, Bd. 198, H. 2, 1909.
140. RIBBERT. — Beiträge zur Entzündung. — *Wirchows Arch.* Bd. 150, 1897.
141. ROBERTSON F. — The pathology of milkiness thichening and opacity of the pial arachnoid in the insane. — *Journ. of. mental science*, 1895.
142. » — A text book of pathology in relation to mental disease. — *Edimburgh*, 1900.
143. » — The pathology of general paralysis of the insane. — *Review of neurol. und. Psych.* 1903.
144. » — Pathology and treatment of general paralysis and tabes dorsalis. — « *The Lancet* ». Novembre, 14, 1908.
145. » — The Experimental production of general paralysis. — *Journ. of. Ment. Science*. Ottobre, 1909.
146. ROBERTSON F., DOUGLAS M., RAE, JEFFREY. — Bacteriological investigations in to the pathology of general paralysis of the insane. — *Review of Neurol. and. Psych.* Maggio 1903.
147. ROBERTSON e DODS BROWN. — The Bacteriology of the cerebro-spinal fluid in general paralysis of the insane. — *Review of Neurol. and Psych.* 1909.
148. ROSSI F. — Nota di anatomia patologica del sistema nervoso centrale in un caso di demenza paralitica. — *Ann. Nevrol.* II, III, 1906.
149. ROSSI O. — L'arteriosclerosi del sistema nervoso centrale. — Pavia, 1906.
150. » — Uber einige morphologische Besonderheiten der Spinalganglien bei den Säugetieren (Bemerkungen über die sog. Collateralregeneration). — *Journ. f. Psychol. u. Neurol.* Bd. XI, H. 1-2 1908.
151. ROSSI U. — Per la rigenerazione dei neuroni. — *Trav. Lab. rech. biol.* Dicembre 1908.
152. SANO T. — Beitrag zur Kenntniss des Baues der Hirngliomen. — *Obersteiners Arbeiten*. 1908.
153. SCHAFFER. — Die Topographie der paralytischen Rindendegeneration. — *Neurol. Zentralbl.* 1902.
154. » — Ueber Markfasergehalt eines normalen und eines paralytischen Gehirns. — *Neurol. Zentralbl.* 1903.
155. » — Ueber Fibrillenbilder der progressiven Paralyse. — *Neurol. Zentralbl.* I, 1906.
156. SCHMIERGELD A. — Les glandes à secrétion interne dans la paralysie générale. — *Encéphal.* 1907.
157. SCHROEDER. — Ein Beitrag zur Histopathologie der Tabes dorsalis. — *Zentralbl. für. Nervenheilk und Psych.* N. 218, 1906.
158. SCHULTZE. — Beitrag zur pathologischen Anatomie des Thalamus opticus bei der progressiven Paralyse. — *Monats. f. Psych.* Bd. IV, 1898.
159. SCHUTZ. — Zur pathologischen Anatomie der Nervenzellen und Neurofibrillen. — *Monats f. Psych.* XXVI, H. 1, S. 53 e H. 2, S. 157.
160. SCIUTI. — Le fine alterazioni degli elementi nervosi nella paralisi progressiva. — *Annali Nevrologia*. Fasc. VI. Anno XXV, 1907.
161. SIOLI. — Das Verhalten der Glia bei acuten Psychosen. — *Allg. Zeitschr. f. Psych.* Bd. LXVI, H. 3-4, 1909.

162. SPIELMEYER. — Zur anatomischen Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. — *Zentralbl. für Nervenheilk. und Psych.* Bd. XVII: Giugno, 1906.
163. » — Die Trypanosomenkrankheiten u. ihre Beziehungen z. d. syphilogenen Nervenkrankheiten. — Jena 1908.
164. STRAUB. — Gefässveränderung bei allgemeiner Paralyse. — *Verhandlung der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte.* München, 1899.
165. STRÄUSSLER. — Die histopathologische Veränderungen des Kleinhirns bei der progressiven Paralyse mit Berückischtigung des klinischen Verlaufen und der Differentialdiagnose. — *Jahrbücher für Psych.* Bd. XXVII, H. 1-2 1906.
166. » Zur Lehre von der miliaren disseminierten Form der Hirnlues und ihrer Kombination mit der progressiven Paralyse. — *Monatschr. f. Psych. und. Neurol.* H. 8. Marzo 1906.
167. SÜSSE K. — Zur Frage der konzentrischen Hyperostose der Schädeldachknochen. — *Inaug Dissert.* Würzburg, 1908. Citato da Matusch.
168. TAKASU. — Ueber die histologischen. Veränderungen der Kleinhirnrinde bei verschiedenen Nerven-und Geisteskrankheiten. — *Monats. f. Psych. u. Neurol.* Maggio 1906.
169. TANZI. — Trattato delle malattie mentali. Editrice Libraria, 1905.
170. TUCZEK. — Beiträge zur Anatomie und Pathologie der Dementia paralytica. — Berlino, 1884.
171. UNNA. — *Monatsh. f. prakt. Dermat.* Bd. XII, N. 7. — *Ibidem* Bd. 20, 1895. — *Ibidem* 1896. — *Ibidem* Bd. 35, 1902. — *Ibidem* Bd. 34, 1902. — *Berl. klin. Woch.* N. 49, 1892 e N. 9, 1893. — Art. Plasmazellen in: *Encyclopädie der mikroskop. Technik.*
172. VANZETTI e PARODI. — Encefaliti sperimentali in rapporto all'origine delle Plasmacellule. — *Lo sperimentale,* Anno 59, 1904. — *Giorn. R. Acc. di Med. Torino.* N. 7-8, 1905.
173. VERATTI. — Ricerche sulla origine delle « *Plasmazellen* » Bizzoni. — Pavia, 1905.
174. VOGT. — Das Vorkommen von Plasmazellen in der menschlichen Hirnrinde nebst einigen Beiträgen zur Anatomie der Rindenerkrankungen. — *Monats. f. Psych. u. Neurol.* Bd. IX 1901.
175. WEIGERT. — Zur pathologischen Histologie des Neurogliafasergerüstes. — *Zentralbl. f. allg. Pathol.* 1893.
176. WEIGERT. — Beiträge zur Kenntnis der normalen menschlichen Neuroglia. — Frankfurt. 1895.
177. WLASSOW. U. SEPP. — Zur Frage bezüglich der Bewegung und der Emigration der Lymphocyten. — *Wirchow's Archiv.* Bd. 176, 1904.
178. WEIS S. — Ueber die Infiltrationen der Hirngefässe bei der progressiven Paralyse. — *Arch. f. Psych.* Bd. XLV, H. 1, S. 134.
179. WOLF. — *Berlin. klin. Woch.,* N. 34, 45, 52, 1901 N. 6, 1902. — *Deutsche Arztzeitung* N. 18, 1901. — *Arch. de Med. exp. et d'Anat. path.,* 1902.
180. ZAGARI. — Ueber Veränderungen im Sehhügel bei der progressiven Paralyse. — *Neurol. Zentralbl.,* Bd. X, S. 103, 1891.